Supplemento ordinario alla "Gazzetta Ufficiale" n. 90 del 18 aprile 1998 - Serie generale

Spediz. abb. post. 45% - art. 2, comma 20/b
Legge 23-12-1996, n. 662 - Filiale di Roma

GAZZETTA UFFICIALE
DELLA REPUBBLICA ITALIANA

PARTE PRIMA **Roma - Sabato, 18 aprile 1998** SI PUBBLICA TUTTI I GIORNI NON FESTIVI

DIREZIONE E REDAZIONE PRESSO IL MINISTERO DI GRAZIA E GIUSTIZIA - UFFICIO PUBBLICAZIONE LEGGI E DECRETI - VIA ARENULA 70 - 00100 ROMA
AMMINISTRAZIONE PRESSO L'ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO - LIBRERIA DELLO STATO - PIAZZA G. VERDI 10 - 00100 ROMA - CENTRALINO 85081

N. 75

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO MINISTERIALE 9 aprile 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Infanrix HepB - difterite, tetano, pertosse acellulare e epatite B» autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali. (Decreto UAC/C n. 26).

DECRETO MINISTERIALE 9 aprile 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Twinrix pediatrico - Vaccino per l'epatite A e per l'epatite B» autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali. (Decreto UAC/C n. 27).

SOMMARIO

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETI, DELIBERE E ORDINANZE MINISTERIALI

MINISTERO DELLA SANITÀ

DECRETO 9 aprile 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Infanrix HepB - difterite, tetano, pertosse acellulare e epatite B». (Decreto UAC/C n. 26).

Specialità medicinale autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali con i numeri:

EU/1/97/048/001

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 1 flacone di vetro monodose - uso intramuscolare;

EU/1/97/048/002

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 10 flaconi di vetro monodose - uso intramuscolare;

EU/1/97/048/003

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 25 flaconi di vetro monodose - uso intramuscolare;

EU/1/97/048/004

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 1 siringa preriempita con ago - uso intramuscolare;

EU/1/97/048/005

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 10 siringhe preriempite con ago - uso intramuscolare;

EU/1/97/048/006

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 25 siringhe preriempite con ago - uso intramuscolare;

EU/1/97/048/007

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 1 siringa preriempita senza ago - uso intramuscolare;

EU/1/97/048/008

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 10 siringhe preriempite senza ago - uso intramuscolare;

EU/1/97/048/009

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 25 siringhe preriempite senza ago - uso intramuscolare;

EU/1/97/048/010

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 1 siringa preriempita con ago separato - uso intramuscolare;

EU/1/97/048/011

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40, UI PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 10 siringhe preriempite con aghi separati - uso intramuscolare;

EU/1/97/048/012

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 25 siringhe preriempite con aghi separati - uso intramuscolare.

Titolare A.I.C.:

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart BELGIO

IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Visto il decreto ministeriale 20 marzo 1998;

Vista la decisione della Commissione europea del 30 luglio 1997, n. C(97) 2703 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «INFANRIX HepB - difterite, tetano, pertosse acellulare e epatite B» notificata alla Repubblica italiana il 7 agosto 1997 e pervenuta a questa amministrazione il 18 settembre 1997;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lett. *H*) della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 24 febbraio 1997 con il quale la Commissione unica del farmaco, a causa del mancato accordo con l'azienda titolare, classifica la specialità medicinale in classe «C» per l'elevato rapporto costo-beneficio;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «INFANRIX HepB - difterite, tetano, pertosse acellulare e epatite B» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale INFANRIX HepB - difterite, tetano, pertosse acellulare e epatite B - nelle confezioni indicate vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 1 flacone di vetro monodose - uso intramuscolare;

N. 033342104/E (in base 10) 0ZTJNS (in base 32);

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 10 flaconi di vetro monodose - uso intramuscolare;

N. 033342116/E (in base 10) 0ZTJP4 (in base 32);

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 25 flaconi di vetro monodose - uso intramuscolare;

N. 033342128/E (in base 10) 0ZTJPJ (in base 32);

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 1 siringa preriempita con ago - uso intramuscolare;

N. 033342015/E (in base 10) 0ZTJKZ (in base 32);

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 10 siringhe preriempite con ago - uso intramuscolare;

N. 033342041/E (in base 10) 0ZTJLT (in base 32);

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 25 siringhe preriempite con ago - uso intramuscolare;

N. 033342078/E (in base 10) 0ZTJMY (in base 32);

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 1 siringa preriempita senza ago - uso intramuscolare;

N. 033342027/E (in base 10) 0ZTJLC (in base 32);

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 10 siringhe preriempite senza ago - uso intramuscolare;

N. 033342054/E (in base 10) 0ZTJM6 (in base 32);

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 25 siringhe preriempite senza ago - uso intramuscolare;

N. 033342080/E (in base 10) 0ZTJN0 (in base 32);

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 1 siringa preriempita con ago separato - uso intramuscolare;

N. 033342039/E (in base 10) 0ZTJLR (in base 32);

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40, UI PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 10 siringhe preriempite con aghi separati - uso intramuscolare;

N. 033342066/E (in base 10) 0ZTJML (in base 32);

INFANRIX HepB - 0,5 ml (Anatossina difterica ≥ 30 UI, Anatossina tetanica ≥ 40 UI, PT 25 μg, FHA 25 μg. Pertactina 8 μg, r-HBsAg 10μg) - sospensione iniettabile - 25 siringhe preriempite con aghi separati - uso intramuscolare;

N. 033342092/E (in base 10) 0ZTJND (in base 32).

Titolare A.I.C.:

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart BELGIO

Art. 2.

La specialità medicinale «INFANRIX HepB - difterite, tetano, pertosse acellulare e epatite B» nelle varie confezioni è classificata in classe *C* per le motivazioni riportate in premessa.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta SmithKline Beecham Biologicals Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart BELGIO titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 9 aprile 1998

Il capo del dipartimento: OLEARI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

INFANRIX HepB contiene anatossine difterica, tetanica, tre antigeni purificati della pertosse [anatossina della pertosse (PT)emoagglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (proteina esterna della membrana del peso di 69 kiloDalton)] e il principale antigene di superficie purificato del virus dell'epatite B (HBV), adsorbito su sali di alluminio.

Le tossine della difterite e del tetano ottenute da colture di *Corynebacterium diphtheriae* e *Clostridium tetani* sono inattivate e purificate. Le componenti del vaccino pertossico acellulare (PT, FHA e pertactina) sono preparate da colture di *Bordetella pertussis* in fase I di crescita, da cui PT, FHA e pertactina vengono estratte, purificate e trattate con formaldeide; la componente PT è inattivata in modo irreversibile.

L'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) è prodotto, mediante tecniche di ingegneria genetica, da colture di cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*), contenenti il gene che codifica per il principale antigene di superficie di HBV. HBsAg, proveniente dalle cellule di lievito, viene purificato attraverso numerosi passaggi chimico-fisici.
L'HBsAg si assembla spontaneamente, in assenza di trattamento chimico, in particelle sferiche del diametro medio di 20 nm contenenti polipeptidi HBsAg non glicosilati e una matrice lipidica consistente principalmente di fosfolipidi. Test approfonditi hanno dimostrato che queste particelle presentano le proprietà caratteristiche dell'antigene HBsAg naturale.

Una dose di vaccino da 0,5 ml contiene non meno di 30 Unità Internazionali (UI) di anatossina difterica, non meno di 40 UI di anatossina tetanica, 25 µg di PT, 25 µg di FHA, 8 µg di pertactina e 10 µg di proteina ricombinante HBsAg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INFANRIX HepB è indicato per l'immunizzazione attiva in tutti i bambini a partire dal secondo mese di età contro difterite, tetano, pertosse e epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il ciclo primario di vaccinazione è costituito da 3 dosi.
La somministrazione di INFANRIX HepB può essere raccomandata a partire dal secondo mese di età, nel qual caso le successive dosi devono essere somministrate con un intervallo di 2 mesi (2, 4 e 6 mesi). Quando INFANRIX HepB è somministrato a partire dal 3° mese di età, un intervallo di almeno 1 mese fra le dosi deve essere rispettato (programmi di vaccinazione a 3,4 e 5 mesi, 3, 5 e 7 mesi o 3, 5 e 11 o 12 mesi).

Al momento attuale non sono ancora disponibili dati sufficienti a sostenere la raccomandazione di una dose di richiamo del vaccino combinato. La somministrazione di una dose di richiamo con il vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare della SmithKline Beecham

Biologicals è raccomandata entro la fine del secondo anno di età (riferito ai bambini che hanno ricevuto tre dosi entro i primi 7 mesi di età). Per una protezione a lungo termine, una dose di richiamo del vaccino contro l'epatite B potrebbe essere somministrata anche dopo il primo anno di età.

Modo di somministrazione

INFANRIX HepB deve essere somministrato per iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente alternando i siti di iniezione nelle successive inoculazioni.

4.3 Controindicazioni

INFANRIX HepB non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità accertata ai componenti del vaccino o a soggetti che hanno manifestato segni di ipersensibilità a seguito di precedente somministrazione di vaccini contro difterite, tetano, pertosse o epatite B.

Come per altri vaccini, la somministrazione di INFANRIX HepB deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute con temperatura > 38°C. La presenza di infezione lieve non costituisce controindicazione.

INFANRIX HepB è controindicato se il bambino ha manifestato encefalopatia di eziologia sconosciuta, verificatasi entro 7 giorni dalla precedente vaccinazione con un vaccino antipertossico. In queste circostanze il ciclo di vaccinazione deve essere continuato con i vaccini antidifterico, antitetanico e antiepatite B.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

La vaccinazione deve essere preceduta da rilievi anamnestici (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni e al possibile manifestarsi di effetti indesiderati) e da una visita medica.
Se qualcuno dei seguenti effetti si verificasse in relazione temporale alla somministrazione di INFANRIX HepB, l'opportunità di somministrare successive dosi di vaccino contenente la componente pertossica deve essere attentamente valutata:

Temperatura di ≥ 40.0 °C entro 48 ore, non dovuta ad altre cause identificabili;
Collasso o stato di shock (episodi ipotonici o di torpore) entro 48 ore dalla vaccinazione;
Pianto persistente, inconsolabile della durata di ≥ 3 ore, che si verifichi entro 48 ore dalla vaccinazione;
Convulsioni con o senza febbre, che si manifestino entro 3 giorni dalla vaccinazione.

Possono esserci circostanze, come nel caso di un'alta incidenza di pertosse, nelle quali i potenziali benefici superano i possibili rischi.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

INFANRIX HepB deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in questi soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

Il vaccino non fornisce una protezione contro infezioni causate da agenti patogeni quali l'epatite A, l'epatite C e l'epatite E ed altri agenti noti per infettare il fegato.

INFANRIX HepB non deve essere somministrato per via endovenosa in nessuna circostanza

Una anamnesi personale di convulsioni febbrili, una storia familiare di convulsioni, di Morte Improvvisa del Lattante (SIDS) e di effetti collaterali conseguenti alla vaccinazione con INFANRIX HepB non costituiscono controindicazione.

L'infezione da HIV non e considerata controindicazione per la vaccinazione antidifterica, antitetanica, antipertossica e antiepatite B. La risposta immunologica attesa può non essere raggiunta a seguito di vaccinazione in pazienti con difese immunitarie soppresse, ad esempio pazienti in terapia immunosoppressiva.

Non sono ancora disponibili dati sufficienti per raccomandare l'uso di INFANRIX HepB oltre il ciclo primario di vaccinazione e fuori dai programmi di vaccinazione riportati al punto 4.2.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Studi clinici hanno dimostrato che INFANRIX HepB puo essere somministrato contemporaneamente al vaccino anti Haemophilus influenzae di tipo b, al vaccino antipoliomielite inattivato o al vaccino antipoliomielite orale. In questi studi clinici i vaccini iniettabili sono stati somministrati in siti di iniezione diversi.

Non è stato verificato l'effetto conseguente alla miscelazione di altri vaccini iniettabili con INFANRIX HepB.
INFANRIX HepB non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

Come per altri vaccini, in pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressivi o in pazienti con immunodeficienza, è possibile che non si ottenga una risposta adeguata al vaccino.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Poiché INFANRIX HepB non è destinato all'uso per adulti, non sono disponibili informazioni sulla sicurezza del vaccino quando usato in gravidanza o allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non compete.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati, segni e sintomi sono stati attivamente monitorati in tutti i soggetti per quattro giorni dopo la somministrazione del vaccino. Una lista di controllo è stata usata a tale scopo. Le reazioni locali più comunemente riportate sono state rossore, gonfiore e dolore al sito di iniezione. Sintomi generali che sono stati indagati e riportati in associazione temporale con la vaccinazione includevano febbre, pianto inconsueto, vomito, diarrea, perdita di appetito e irrequietezza. Tutti i sintomi si sono risolti senza sequele.

4.9 Sovradosaggio

Non compete.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo Farmaco-terapeutico: Vaccini batterici e virali combinati, codice ATC: J07CA

In uno studio comparativo, è stato dimostrato che INFANRIX HepB, dopo il ciclo primario di vaccinazione, e in grado di suscitare una risposta immunitaria a tutti i componenti del vaccino, almeno equivalente a quella indotta da somministrazioni separate del vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare della SmithKline Beecham Biologicals e Engerix-B™. La risposta immunitaria che ne deriva è stata confermata in 5 studi non comparativi utilizzando, come controllo, dati disponibili in letteratura.

Risposta immunitaria ai componenti della difterite, del tetano e della pertosse acellulare:

Un mese dopo il ciclo primario di vaccinazione, tutti i bambini vaccinati con INFANRIX HepB hanno presentato titoli anticorpali maggiori di 0,1/UI/ml sia verso difterite sia verso tetano.

Poichè la risposta immunitaria agli antigeni della pertosse dopo somministrazione di INFANRIX HepB è equivalente a quella del vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare della SmithKline Beecham Biologicals, si puo presupporre che anche l'efficacia protettiva dei due vaccini sia equivalente.

L'efficacia protettiva del vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare della SmithKline Beecham Biologicals contro la pertosse tipica, definita dai criteri OMS (> 21 giorni di tosse parossistica con conferma laboratoristica) è stata dimostrata in:

- uno studio prospettico in condizioni di cecità (programma di vaccinazione a 3,4, 5 mesi) sui familiari di soggetti con pertosse, effettuato in Germania.
  Sulla base dei dati raccolti dai casi secondari in famiglie dove è stato identificato un caso di pertosse tipica, l'efficacia protettiva del vaccino è stata dell'88,7%.
  La protezione contro la pertosse di lieve entità confermata laboratoristicamente, definita da 14 giorni o piu di tosse di qualsiasi tipo è stata del 73% e del 67% quando la pertosse era definita da tosse di ogni tipo di durata superiore a 7 giorni.

- Uno studio di efficacia sponsorizzato dal National Institute of Health (USA) è stato realizzato in Italia (programma di vaccinazione a 2, 4, 6 mesi).
  L'efficacia del vaccino è stata dell'84%. Quando la definizione di pertosse è stata estesa ai casi clinicamente più moderati a seconda del tipo di tosse e di durata della stessa, l'efficacia del vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare della SmithKline Beecham Biologicals è stata riscontrata essere pari al 71% contro tosse di qualsiasi tipo di durata superiore a 7 giorni e pari al 73% contro tosse di qualsiasi tipo di durata superiore a 14 giorni.

Risposta immunitaria al componente dell'epatite B:

Dopo il ciclo di vaccinazione primaria con INFANRIX HepB, oltre il 96% dei bambini hanno sviluppato titoli anticorpali superiori a 10mUI/ml.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per i vaccini non è richiesta la valutazione delle proprietà farmacocinetiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non compete.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alluminio Idrossido, Alluminio Fosfato, Formaldeide, 2-fenossietanolo, Polisorbato 20 e 80, Sodio Cloruro, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

INFANRIX HepB non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

6.3 Periodo di validità

La data di scadenza è indicata sull'etichetta e sull'astuccio.
Il periodo di validità è di 36 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

INFANRIX HepB deve essere conservato tra +2°C e +8°C e deve essere protetto dalla luce.

Non congelare. Scartare il vaccino se è stato congelato.

Durante il trasporto, devono essere rispettate le condizioni di conservazione raccomandate.

Il vaccino deve essere somministrato immediatamente dopo l'apertura del flacone (non più tardi di 8 ore dall'apertura).

6.5 Natura e contenuto della confezione

INFANRIX HepB si presenta come una sospensione contenuta in un flacone da una singola dose. Durante la conservazione, si possono osservare un deposito bianco e un surnatante limpido.

I flaconi sono di vetro tipo I, conformi alle specifiche della Farmacopea Europea.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Il vaccino deve essere agitato bene, prima dell'uso, per ottenere una sospensione biancastra omogenea torbida e deve essere ispezionato visivamente per riscontrare qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico prima della somministrazione. In caso si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart (Belgio)

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

INFANRIX HepB contiene anatossine difterica, tetanica, tre antigeni purificati della pertosse [anatossina della pertosse (PT)emoagglutinina filamentosa (FHA) e pertactina (proteina esterna della membrana del peso di 69 kiloDalton)] e il principale antigene di superficie purificato del virus dell'epatite B (HBV), adsorbito su sali di alluminio.

Le tossine della difterite e del tetano ottenute da colture di *Corynebacterium diphtheriae* e *Clostridium tetani* sono inattivate e purificate. Le componenti del vaccino pertossico acellulare (PT, FHA e pertactina) sono preparate da colture di *Bordetella pertussis* in fase I di crescita, da cui PT, FHA e pertactina vengono estratte, purificate e trattate con formaldeide; la componente PT è inattivata in modo irreversibile.

L'antigene di superficie del virus dell'epatite B (HBsAg) è prodotto, mediante tecniche di ingegneria genetica, da colture di cellule di lievito (*Saccharomyces cerevisiae*), contenenti il gene che codifica per il principale antigene di superficie di HBV. HBsAg, proveniente dalle cellule di lievito, viene purificato attraverso numerosi passaggi chimico-fisici.
L'HBsAg si assembla spontaneamente, in assenza di trattamento chimico, in particelle sferiche del diametro medio di 20 nm contenenti polipeptidi HBsAg non glicosilati e una matrice lipidica consistente principalmente di fosfolipidi. Test approfonditi hanno dimostrato che queste particelle presentano le proprietà caratteristiche dell'antigene HBsAg naturale.

Una dose di vaccino da 0,5 ml contiene non meno di 30 Unità Internazionali (UI) di anatossina difterica, non meno di 40 UI di anatossina tetanica, 25 µg di PT, 25 µg di FHA, 8 µg di pertactina e 10 µg di proteina ricombinante HBsAg.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

INFANRIX HepB è indicato per l'immunizzazione attiva in tutti i bambini a partire dal secondo mese di età contro difterite, tetano, pertosse e epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Il ciclo primario di vaccinazione è costituito da 3 dosi.
La somministrazione di INFANRIX HepB può essere raccomandata a partire dal secondo mese di età, nel qual caso le successive dosi devono essere somministrate con un intervallo di 2 mesi (2, 4 e 6 mesi). Quando INFANRIX HepB è somministrato a partire dal 3° mese di età, un intervallo di almeno 1 mese fra le dosi deve essere rispettato (programmi di vaccinazione a 3,4 e 5 mesi, 3, 5 e 7 mesi o 3, 5 e 11 o 12 mesi).

Al momento attuale non sono ancora disponibili dati sufficienti a sostenere la raccomandazione di una dose di richiamo del vaccino combinato. La somministrazione di una dose di richiamo con il vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare della SmithKline Beecham

Biologicals è raccomandata entro la fine del secondo anno di età (riferito ai bambini che hanno ricevuto tre dosi entro i primi 7 mesi di età). Per una protezione a lungo termine, una dose di richiamo del vaccino contro l'epatite B potrebbe essere somministrata anche dopo il primo anno di età.

Modo di somministrazione

INFANRIX HepB deve essere somministrato per iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente alternando i siti di iniezione nelle successive inoculazioni.

4.3 Controindicazioni

INFANRIX HepB non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità accertata ai componenti del vaccino o a soggetti che hanno manifestato segni di ipersensibilità a seguito di precedente somministrazione di vaccini contro difterite, tetano, pertosse o epatite B.

Come per altri vaccini, la somministrazione di INFANRIX HepB deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute con temperatura > 38°C. La presenza di infezione lieve non costituisce controindicazione.

INFANRIX HepB è controindicato se il bambino ha manifestato encefalopatia di eziologia sconosciuta, verificatasi entro 7 giorni dalla precedente vaccinazione con un vaccino antipertossico. In queste circostanze il ciclo di vaccinazione deve essere continuato con i vaccini antidifterico, antitetanico e antiepatite B.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

La vaccinazione deve essere preceduta da rilievi anamnestici (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni e al possibile manifestarsi di effetti indesiderati) e da una visita medica.
Se qualcuno dei seguenti effetti si verificasse in relazione temporale alla somministrazione di INFANRIX HepB, l'opportunità di somministrare successive dosi di vaccino contenente la componente pertossica deve essere attentamente valutata:

Temperatura di ≥ 40.0 °C entro 48 ore, non dovuta ad altre cause identificabili;
Collasso o stato di shock (episodi ipotonici o di torpore) entro 48 ore dalla vaccinazione;
Pianto persistente, inconsolabile della durata di ≥ 3 ore, che si verifichi entro 48 ore dalla vaccinazione;
Convulsioni con o senza febbre, che si manifestino entro 3 giorni dalla vaccinazione.

Possono esserci circostanze, come nel caso di un'alta incidenza di pertosse, nelle quali i potenziali benefici superano i possibili rischi.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

INFANRIX HepB deve essere somministrato con cautela nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in questi soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare.

Il vaccino non fornisce una protezione contro infezioni causate da agenti patogeni quali l'epatite A, l'epatite C e l'epatite E ed altri agenti noti per infettare il fegato.

INFANRIX HepB non deve essere somministrato per via endovenosa in nessuna circostanza

Una anamnesi personale di convulsioni febbrili, una storia familiare di convulsioni, di Morte Improvvisa del Lattante (SIDS) e di effetti collaterali conseguenti alla vaccinazione con INFANRIX HepB non costituiscono controindicazione.

L'infezione da HIV non e considerata controindicazione per la vaccinazione antidifterica, antitetanica, antipertossica e antiepatite B. La risposta immunologica attesa può non essere raggiunta a seguito di vaccinazione in pazienti con difese immunitarie soppresse, ad esempio pazienti in terapia immunosoppressiva.

Non sono ancora disponibili dati sufficienti per raccomandare l'uso di INFANRIX HepB oltre il ciclo primario di vaccinazione e fuori dai programmi di vaccinazione riportati al punto 4.2.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Studi clinici hanno dimostrato che INFANRIX HepB puo essere somministrato contemporaneamente al vaccino anti *Haemophilus influenzae* di tipo b, al vaccino antipoliomielite inattivato o al vaccino antipoliomielite orale. In questi studi clinici i vaccini iniettabili sono stati somministrati in siti di iniezione diversi.

Non è stato verificato l'effetto conseguente alla miscelazione di altri vaccini iniettabili con INFANRIX HepB.
INFANRIX HepB non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

Come per altri vaccini, in pazienti che sono in terapia con farmaci immunosoppressivi o in pazienti con immunodeficienza, è possibile che non si ottenga una risposta adeguata al vaccino.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Poiché INFANRIX HepB non è destinato all'uso per adulti, non sono disponibili informazioni sulla sicurezza del vaccino quando usato in gravidanza o allattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchine

Non compete.

4.8 Effetti indesiderati

In studi clinici controllati, segni e sintomi sono stati attivamente monitorati in tutti i soggetti per quattro giorni dopo la somministrazione del vaccino. Una lista di controllo è stata usata a tale scopo. Le reazioni locali più comunemente riportate sono state rossore, gonfiore e dolore al sito di iniezione. Sintomi generali che sono stati indagati e riportati in associazione temporale con la vaccinazione includevano febbre, pianto inconsueto, vomito, diarrea, perdita di appetito e irrequietezza. Tutti i sintomi si sono risolti senza sequele.

4.9 Sovradosaggio

Non compete.

5. PROPRIETA FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Gruppo Farmaco-terapeutico: Vaccini batterici e virali combinati, codice ATC: J07CA

In uno studio comparativo, è stato dimostrato che INFANRIX HepB, dopo il ciclo primario di vaccinazione, e in grado di suscitare una risposta immunitaria a tutti i componenti del vaccino, almeno equivalente a quella indotta da somministrazioni separate del vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare della SmithKline Beecham Biologicals e Engerix-B™. La risposta immunitaria che ne deriva è stata confermata in 5 studi non comparativi utilizzando, come controllo, dati disponibili in letteratura.

Risposta immunitaria ai componenti della difterite, del tetano e della pertosse acellulare:

Un mese dopo il ciclo primario di vaccinazione, tutti i bambini vaccinati con INFANRIX HepB hanno presentato titoli anticorpali maggiori di 0,1/UI/ml sia verso difterite sia verso tetano.

Poichè la risposta immunitaria agli antigeni della pertosse dopo somministrazione di INFANRIX HepB è equivalente a quella del vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare della SmithKline Beecham Biologicals, si può presupporre che anche l'efficacia protettiva dei due vaccini sia equivalente.

L'efficacia protettiva del vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare della SmithKline Beecham Biologicals contro la pertosse tipica, definita dai criteri OMS (> 21 giorni di tosse parossistica con conferma laboratoristica) è stata dimostrata in:

- uno studio prospettico in condizioni di cecità (programma di vaccinazione a 3,4, 5 mesi) sui familiari di soggetti con pertosse, effettuato in Germania.
  Sulla base dei dati raccolti dai casi secondari in famiglie dove è stato identificato un caso di pertosse tipica, l'efficacia protettiva del vaccino è stata dell'88,7%.
  La protezione contro la pertosse di lieve entità confermata laboratoristicamente, definita da 14 giorni o più di tosse di qualsiasi tipo è stata del 73% e del 67% quando la pertosse era definita da tosse di ogni tipo di durata superiore a 7 giorni.

- Uno studio di efficacia sponsorizzato dal National Institute of Health (USA) è stato realizzato in Italia (programma di vaccinazione a 2, 4, 6 mesi).
  L'efficacia del vaccino è stata dell'84%. Quando la definizione di pertosse è stata estesa ai casi clinicamente più moderati a seconda del tipo di tosse e di durata della stessa, l'efficacia del vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare della SmithKline Beecham Biologicals è stata riscontrata essere pari al 71% contro tosse di qualsiasi tipo di durata superiore a 7 giorni e pari al 73% contro tosse di qualsiasi tipo di durata superiore a 14 giorni.

Risposta immunitaria al componente dell'epatite B:

Dopo il ciclo di vaccinazione primaria con INFANRIX HepB, oltre il 96% dei bambini hanno sviluppato titoli anticorpali superiori a 10mUI/ml.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per i vaccini non è richiesta la valutazione delle proprietà farmacocinetiche.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Non compete.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alluminio Idrossido, Alluminio Fosfato, Formaldeide, 2-fenossietanolo, Polisorbato 20 e 80, Sodio Cloruro, Acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

INFANRIX HepB non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

6.3 Periodo di validità

La data di scadenza è indicata sull'etichetta e sull'astuccio.
Il periodo di validità è di 36 mesi.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

INFANRIX HepB deve essere conservato tra +2°C e +8°C e deve essere protetto dalla luce.

Non congelare. Scartare il vaccino se è stato congelato.

Durante il trasporto, devono essere rispettate le condizioni di conservazione raccomandate.

Il vaccino deve essere somministrato immediatamente dopo l'apertura (non più tardi di 8 ore dall'apertura).

6.5 Natura e contenuto della confezione

INFANRIX HepB si presenta come una sospensione contenuta in una siringa preriempita. Durante la conservazione, si possono osservare un deposito bianco e un surnatante limpido.

Le siringhe preriempite sono di vetro tipo I, conformi alle specifiche della Farmacopea Europea.

6.6 Istruzioni per l'impiego e la manipolazione, e per l'eliminazione del medicinale non utilizzato o dei rifiuti derivati da tale medicinale (se necessario)

Il vaccino deve essere agitato bene, prima dell'uso, per ottenere una sospensione biancastra omogenea torbida e deve essere ispezionato visivamente per riscontrare qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico prima della somministrazione. In caso si osservi uno dei due fenomeni, scartare il vaccino.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
1330 Rixensart (Belgio)

8. NUMERO DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL' AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II
TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE

Produttore responsabile del rilascio dei lotti di fabbricazione:
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart,
Belgio

Autorizzazione alla produzione rilasciata il 22 gennaio 1996 dal Ministero della Sanità e dell'Ambiente (Ministère de la Santé Publique et de l'Environnement/Ministerie van Volksgezondheid en Leefmilieu) Vesaliusgebouw/Quartier Vésale, Rijksadministratief centrum/Cité administrative de l' Etat, 1010 Brussel, Belgio

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Medicinale soggetto a prescrizione medica rinnovabile.

[C. OBBLIGHI SPECIFICI DEL TITOLARE DI UN'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Controllo ufficiale dei lotti: in accordo con l'articolo 4 della Direttiva del Consiglio 89/342/EEC, il controllo ufficiale dei lotti sarà effettuato da un laboratorio di uno Stato, designato a tale scopo.]

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

2.1.1 DTPa-HepB flacone da 1 dose

2.1.1.1. Astuccio (x1)

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
1 flacone
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 μg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 μg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 μg
HBsAg purificato	10 μg

Alluminio idrossido
Alluminio fosfato
Formaldeide
2-fenossietanolo
Sodio cloruro
Polisorbato 20 e 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

2.1.1 DTPa-HepB flacone da 1 dose

2.1.1.2. Astuccio (x10)

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
10 flaconi da 1 dose
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 µg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 µg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 µg
HBsAg purificato	10 µg

Alluminio idrossido
Alluminio fosfato
Formaldeide
2-fenossietanolo
Sodio cloruro
Polisorbato 20 e 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

2.1.1 DTPa-HepB flacone da 1 dose

2.1.1.3. Astuccio (x25)

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
25 flaconi da 1 dose
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 μg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 μg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 μg
HBsAg purificato	10 μg

Alluminio idrossido
Alluminio fosfato
Formaldeide
2-fenossietanolo
Sodio cloruro
Polisorbato 20 e 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

DTPa-HepB flacone da 1 dose

2.1.1.4. Etichetta

INFANRIX HepB
Vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare

LOTTO:
SCAD:

2.1.2 DTPa-HepB siringa preriempita con ago

2.1.2.1. Astuccio (x 1)

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 µg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 µg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 µg
HBsAg purificato	10 µg

Alluminio idrossido
Alluminio fosfato
Formaldeide
2-fenossietanolo
Sodio cloruro
Polisorbato 20 e 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

Siringa preriempita (1 dose) con ago.
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

2.1.2 DTPa-HepB siringa preriempita con ago

2.1.2.2. Astuccio (x 10)

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 µg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 µg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 µg
HBsAg purificato	10 µg

Alluminio idrossido
Alluminio fosfato
Formaldeide
2-fenossietanolo
Sodio cloruro
Polisorbato 20 e 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

10 siringhe preriempite (1 dose) con ago.
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

2.1.2 DTPa-HepB siringa preriempita con ago

2.1.2.3. Astuccio (x 25)

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 µg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 µg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 µg
HBsAg purificato	10 µg
Alluminio idrossido	
Alluminio fosfato	
Formaldeide	
2-fenossietanolo	
Sodio cloruro	
Polisorbato 20 e 80	
Acqua per preparazioni iniettabili	

Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

25 siringhe preriempite (1 dose) con ago.
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

DTPa-HepB siringa preriempita con ago

2.1.2.4. Etichetta

INFANRIX HepB
Vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare

LOTTO:
SCAD:

2.1.3 DTPa-HepB siringa preriempita senza ago

2.1.3.1. Astuccio (x 1)

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 µg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 µg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 µg
HBsAg purificato	10 µg

Alluminio idrossido
Alluminio fosfato
Formaldeide
2-fenossietanolo
Sodio cloruro
Polisorbato 20 e 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

Siringa preriempita (1 dose) senza ago.
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

2.1.3 DTPa-HepB siringa preriempita senza ago

2.1.3.2. Astuccio (x 10)

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 µg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 µg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 µg
HBsAg purificato	10 µg

Alluminio idrossido
Alluminio fosfato
Formaldeide
2-fenossietanolo
Sodio cloruro
Polisorbato 20 e 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

10 siringhe preriempite (1 dose) senza ago.
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

2.1.3 DTPa-HepB siringa preriempita senza ago

2.1.3.3. Astuccio (x 25)

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 μg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 μg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 μg
HBsAg purificato	10 μg

Alluminio idrossido
Alluminio fosfato
Formaldeide
2-fenossietanolo
Sodio cloruro
Polisorbato 20 e 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

25 siringhe preriempite (1 dose) senza ago.
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

DTPa-HepB siringa preriempita senza ago

2.1.3.4. Etichetta

INFANRIX HepB
Vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
LOTTO:
SCAD:

2.1.4 DTPa-HepB siringa preriempita senza ago fisso ma con ago separato

2.1.4.1. Astuccio (x 1)

INFANRIXHepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 μg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 μg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 μg
HBsAg purificato	10 μg

Alluminio idrossido
Alluminio fosfato
Formaldeide
2-fenossietanolo
Sodio cloruro
Polisorbato 20 e 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

Siringa preriempita (1 dose) con ago separato.
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

2.1.4 DTPa-HepB siringa preriempita senza ago fisso ma con ago separato

2.1.4.2. Astuccio (x 10)

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 μg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 μg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 μg
HBsAg purificato	10 μg

Alluminio idrossido
Alluminio fosfato
Formaldeide
2-fenossietanolo
Sodio cloruro
Polisorbato 20 e 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

10 siringhe preriempite (1 dose) con aghi separati.
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

2.1.4 DTPa-HepB siringa preriempita senza ago fisso ma con ago separato

2.1.4.2. Astuccio (x 25)

INFANRIX HepB
Vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B da DNA ricombinante
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart, Belgio

1 dose (0,5 ml) contiene:

Anatossina difterica	≥ di 30 U.I.
Anatossina tetanica	≥ di 40 U.I.
Anatossina pertossica (PT)	25 µg
Emoagglutinina filamentosa (FHA)	25 µg
Pertactina (69 kDa OMP)	8 µg
HBsAg purificato	10 µg

Alluminio idrossido
Alluminio fosfato
Formaldeide
2-fenossietanolo
Sodio cloruro
Polisorbato 20 e 80
Acqua per preparazioni iniettabili
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Proteggere dalla luce

25 siringhe preriempite (1 dose) con aghi separati.
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Medicinale soggetto a prescrizione medica

LOTTO:
SCAD:
A.I.C. n°:

DTPa-HepB siringa preriempita senza ago fisso ma con ago separato

2.1.4.4. Etichetta

INFANRIX HepB
Vaccino antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B
1 dose (0,5 ml)
Sospensione iniettabile
Uso intramuscolare

LOTTO:
SCAD:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Che cosa si deve conoscere su Infanrix HepB, un vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B?:

- Si prega di leggere attentamente questo foglio prima della somministrazione del vaccino al bambino.
- Conservare questo foglio fino a che il bambino abbia completato il ciclo di vaccinazione. Potrebbe essere utile rileggerlo.
- Seguire attentamente il consiglio del medico o del personale sanitario. Per qualsiasi chiarimento rivolgersi al medico, al personale sanitario o al farmacista.
- Assicurarsi che il bambino concluda il ciclo completo di vaccinazione. In caso contrario, il bambino potrebbe essere non completamente protetto contro la malattia.
- Tenere sempre i vaccini fuori della portata dei bambini.
- Come tutti i vaccini, INFANRIX HepB può occasionalmente causare effetti indesiderati. (Per ulteriori informazioni al riguardo si veda oltre).
- Il vaccino deve essere somministrato da personale sanitario.

Per ulteriori richieste o in caso di incertezza, chiedere al medico, al personale sanitario o al farmacista.

Cos'è INFANRIX HepB?

INFANRIX HepB è un vaccino combinato contro difterite, tetano, pertosse (tosse convulsa) ed epatite B. Ogni dose contiene come principi attivi: sostanze non infettive provenienti da batteri della difterite (non meno di 30 Unità Internazionali) e del tetano (non meno di 40 Unità Internazionali), tre proteine purificate provenienti dai batteri della pertosse [PT (25 µg), FHA (25 µg) e pertactina (8 µg)], e la proteina di superficie (HBsAg - 10 µg) del virus dell'epatite B.

Il vaccino è disponibile in flacone di vetro (0,5 ml), per la somministrazione ai bambini a partire dal secondo mese di età.

INFANRIX HepB contiene come eccipienti: alluminio idrossido, alluminio fosfato, formaldeide, 2-fenossietanolo, polisorbato 20 e 80, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

INFANRIX HepB si presenta come una sospensione iniettabile.

INFANRIX HepB appartiene alla categoria dei vaccini combinati antitetanico, antidifterico, antipertossico (tosse convulsa) acellulare ed antiepatite B.

Produttore e Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio:
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut, 89
Rixensart B-1330
Belgio

A cosa serve INFANRIX HepB?

INFANRIX HepB protegge il bambino contro il tetano, la difterite, la pertosse (tosse convulsa) e l'epatite B. Agisce stimolando l'organismo a produrre propri anticorpi che proteggono il bambino contro queste malattie.

Cosa si deve controllare prima che il bambino riceva il vaccino?

Il bambino non deve ricevere il vaccino se si ritiene che abbia precedentemente avuto una reazione allergica ad INFANRIX HepB o a qualsiasi altro vaccino contro difterite, tetano, pertosse e/o epatite B.
La vaccinazione deve essere rimandata se il bambino ha un'infezione con temperatura più alta di 38°C.

Avvertire il medico:

- se il bambino ha manifestato problemi di salute dopo la precedente somministrazione del vaccino contro difterite, tetano, pertosse, quali ad esempio:
  - temperatura superiore a 40,0 °C entro 48 ore dalla vaccinazione
  - collasso o uno stato di shock entro 48 ore dalla vaccinazione
  - pianto persistente per più di 3 ore, verificatosi entro 48 ore dalla vaccinazione
  - convulsioni, verificatesi entro 3 giorni dalla vaccinazione

- se il bambino ha in precedenza manifestato disturbi del sistema nervoso entro 7 giorni dalla somministrazione di un vaccino antipertossico

- se il bambino ha alterazioni della coagulazione;

- se il bambino assume altri farmaci o ha ricevuto recentemente un altro vaccino;

Come sarà somministrato il vaccino?

Il medico o il personale sanitario inietterà la dose raccomandata di vaccino.

INFANRIX HepB sarà somministrato nel muscolo del bambino, in siti alternati per ciascuna iniezione.

Di norma, il bambino deve ricevere tre dosi di vaccino. Ogni dose sarà data in tempi diversi. E' importante seguire le istruzioni del medico/personale sanitario, affinchè il bambino completi il ciclo di iniezioni.

In caso ci si dimentichi di tornare dal medico/personale sanitario al tempo stabilito, chiedere consiglio al medico/personale sanitario.

Quali sono i possibili effetti collaterali ?

Come per altri vaccini, il bambino può avvertire dolore o fastidio nel sito di iniezione, o si possono osservare arrossamento o gonfiore in tale sito. Tuttavia, queste reazioni si risolvono entro pochi giorni.

Altre reazioni che si possono manifestare sono febbre, irrequietezza, pianto insolito, perdita di appetito, diarrea e vomito.

Se questi sintomi dovessero continuare o aggravarsi, consultare il medico o il personale sanitario.

Come per tutti i vaccini iniettabili, esiste un minimo rischio di grave reazione allergica. Questa puo essere riconosciuta da sintomi quali eruzione pruriginosa alle mani e ai piedi, gonfiore agli occhi e al viso, difficoltà a respirare o a inghiottire. Tali reazioni di solito si verificano prima di lasciare lo studio del medico, ma in ogni caso si deve richiedere un immediato trattamento medico.

Se il bambino manifestasse sintomi diversi da quelli sopra citati nei giorni successivi alla vaccinazione, consultare tempestivamente il medico.

Come conservare INFANRIX HepB?

La data di scadenza è esposta sull'etichetta e sull'astuccio. Il vaccino non deve essere usato dopo tale data.

INFANRIX HepB deve essere conservato in frigorifero tra +2°C e +8°C e protetto dalla luce. Il vaccino non deve essere congelato.

Conservare tutti i vaccini fuori della portata dei bambini.

Informazioni specifiche per le persone che somministrano il vaccino

- La vaccinazione deve essere preceduta dalla valutazione della storia clinica del soggetto (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni ed eventuale insorgenza di effetti indesiderati) e da una visita medica.

- Nell'eventualità che uno dei seguenti effetti si verifichi in relazione temporale alla somministrazione di INFANRIX HepB, deve essere valutata accuratamente la opportunità di somministrare successive dosi di vaccino contenente la componente pertossica:
  Temperatura > 40.0 °C entro le 48 ore, non dovuta a causa identificabile
  Collasso o stato di shock (episodi ipotonici o di torpore) entro le 48 ore
  Pianto persistente inconsolabile della durata di > 3 ore, che si verifichi entro le 48 ore
  Convulsioni con o senza febbre, verificatesi entro 3 giorni.
  Possono esserci circostanze, come nel caso di un'alta incidenza di pertosse, nelle quali i potenziali benefici superano i possibili rischi.

- La vaccinazione e controindicata in caso di encefalopatia di eziologia sconosciuta, verificatasi entro 7 giorni da una precedente vaccinazione con un vaccino antipertossico.

- Il vaccino deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per rilevare eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico.
  Prima di usare INFANRIX HepB, il vaccino deve essere agitato bene onde ottenere una sospensione torbida omogenea.
  Non utilizzarlo se il contenuto appare diverso.

- INFANRIX HepB deve essere somministrato per iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente alternando i siti di iniezione nelle successive somministrazioni.

- INFANRIX HepB non deve essere somministrato per via endovenosa.

- Come per altri vaccini, un appropriato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

- Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in siti di iniezione diversi.

- INFANRIX HepB non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

DATA DI APPROVAZIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO PER L'UTILIZZATORE:

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione che riguardi questo prodotto, si prega di contattare il rappresentante nazionale del titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Osterreich :
SmithKline BeechamPharma GesmbH
Hietzinger Hauptstraße 55a
1130 Wien
Tel.: (0222) 87818-0 in Osterreich
(0043 1) 87818-0 aus dem Ausland

België/Belgique/Luxemburg/Luxembourg :
SmithKline Beecham Pharma S.A.
Rue du Tilleul, 13
1332 Genval
Tél.: (02)656.21.11

Danmark :
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Lautruphøj 1-3
2750 Ballerup
Tel: 4486 8686

Suomi :
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Vattuniemenranta 2
00210 HELSINKI
Puh. 90-672 022

France :
SmithKline Beecham Laboratories Pharmaceutiques
6 esplanade Charles de Gaulle
92731 Nanterre Cedex
France
Tél. : 01.46.98.46.98 - Fax: 01.46.98.49.00
Information médicale: Tél: 01.46.98.48.48
Fax: 01.46.98.48.00

Deutschland:
SmithKline Beecham Pharma GmbH
80791 München
Tel.: (089) 36044-0
Fax: (089) 36044-123

Ελλάδα
SmithKline Beecham C.I.S.A.
Amphithea Megaron
Agias Varvaras 4
17563 P. Phaliron - ATHENS
Tel.30-1/989 01 11
Fax:30-1/988 05 02

Italia :
SmithKline Beecham SpA
Via Zambeletti
20021 Baranzate di Bollate (Mi) - Italia
Tel. 02 - 3806.1

Nederland :
SmithKline Beecham Farma B.V.
Jaagpad 1, Rijswijk, Postbus 3120
2288 AB Rijswijk.
Tel. 070 - 319 5353

Portugal :
SmithKline & French Portuguesa
Produtos Farmaceuticos Lda
Av. das Forças Armadas, 125-12°,
1600 Lisboa
Telefone: 7903500

España :
SmithKline Beecham S.A.
Valle de la Fuenfria 3
28034 MADRID
Tf.: 3 34 50 00

Sverige :
SmithKline BeechamAB Pharmaceuticals
Albygatan 109B
171 04 Solna
Tel.: 08-635 34 00

England:
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1EY
Tel. : Welwyn Garden : (01707) 3251 111
Freefone : (0800) 61 64 82 (including 24 hour emergency service)

Irland :
SmithKline Beecham (Ireland) Limited
Coorig Avenue
Dun Laoghaire
Co. Dublin
Tel : 00 353 1284 5555
Fax : 00 353 1284 5562

Che cosa si deve conoscere su Infanrix HepB, un vaccino combinato antidifterico, antitetanico, antipertossico acellulare e antiepatite B?:

- Si prega di leggere attentamente questo foglio prima della somministrazione del vaccino al bambino.
- Conservare questo foglio fino a che il bambino abbia completato il ciclo di vaccinazione. Potrebbe essere utile rileggerlo.
- Seguire attentamente il consiglio del medico o del personale sanitario. Per qualsiasi chiarimento rivolgersi al medico, al personale sanitario o al farmacista.
- Assicurarsi che il bambino concluda il ciclo completo di vaccinazione. In caso contrario, il bambino potrebbe essere non completamente protetto contro la malattia.
- Tenere sempre i vaccini fuori della portata dei bambini.
- Come tutti i vaccini, INFANRIX HepB può occasionalmente causare effetti indesiderati. (Per ulteriori informazioni al riguardo si veda oltre).
- Il vaccino deve essere somministrato da personale sanitario.

Per ulteriori richieste o in caso di incertezza, chiedere al medico, al personale sanitario o al farmacista.

Cos'è INFANRIX HepB?

INFANRIX HepB è un vaccino combinato contro difterite, tetano, pertosse (tosse convulsa) ed epatite B. Ogni dose contiene come principi attivi: sostanze non infettive provenienti da batteri della difterite (non meno di 30 Unità Internazionali) e del tetano (non meno di 40 Unità Internazionali), tre proteine purificate provenienti dai batteri della pertosse [PT (25 µg), FHA (25 µg) e pertactina (8 µg)], e la proteina di superficie (HBsAg - 10 µg) del virus dell'epatite B.

Il vaccino è disponibile in una siringa preriempita (0,5 ml), per la somministrazione ai bambini a partire dal secondo mese di età.

INFANRIX HepB contiene come eccipienti: alluminio idrossido, alluminio fosfato, formaldeide, 2-fenossietanolo, polisorbato 20 e 80, sodio cloruro e acqua per preparazioni iniettabili.

INFANRIX HepB si presenta come una sospensione iniettabile.

INFANRIX HepB appartiene alla categoria dei vaccini combinati antitetanico, antidifterico, antipertossico (tosse convulsa) acellulare ed antiepatite B.

Produttore e Titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in commercio:

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut, 89
Rixensart B-1330
Belgio

A cosa serve INFANRIX HepB?

INFANRIX HepB protegge il bambino contro il tetano, la difterite, la pertosse (tosse convulsa) e l'epatite B. Agisce stimolando l'organismo a produrre propri anticorpi che proteggono il bambino contro queste malattie.

Cosa si deve controllare prima che il bambino riceva il vaccino?

Il bambino non deve ricevere il vaccino se si ritiene che abbia precedentemente avuto una reazione allergica ad INFANRIX HepB o a qualsiasi altro vaccino contro difterite, tetano, pertosse e/o epatite B.
La vaccinazione deve essere rimandata se il bambino ha un'infezione con temperatura più alta di 38°C.

Avvertire il medico:

- se il bambino ha manifestato problemi di salute dopo la precedente somministrazione del vaccino contro difterite, tetano, pertosse, quali ad esempio:
  - temperatura superiore a 40,0 °C entro 48 ore dalla vaccinazione
  - collasso o uno stato di shock entro 48 ore dalla vaccinazione
  - pianto persistente per più di 3 ore, verificatosi entro 48 ore dalla vaccinazione
  - convulsioni, verificatesi entro 3 giorni dalla vaccinazione

- se il bambino ha in precedenza manifestato disturbi del sistema nervoso entro 7 giorni dalla somministrazione di un vaccino antipertossico

- se il bambino ha alterazioni della coagulazione;

- se il bambino assume altri farmaci o ha ricevuto recentemente un altro vaccino;

Come sarà somministrato il vaccino?

Il medico o il personale sanitario inietterà la dose raccomandata di vaccino.

INFANRIX HepB sarà somministrato nel muscolo del bambino, in siti alternati per ciascuna iniezione.

Di norma, il bambino deve ricevere tre dosi di vaccino. Ogni dose sarà data in tempi diversi. E' importante seguire le istruzioni del medico/personale sanitario, affinchè il bambino completi il ciclo di iniezioni.

In caso ci si dimentichi di tornare dal medico/personale sanitario al tempo stabilito, chiedere consiglio al medico/personale sanitario.

Quali sono i possibili effetti collaterali ?

Come per altri vaccini, il bambino può avvertire dolore o fastidio nel sito di iniezione, o si possono osservare arrossamento o gonfiore in tale sito. Tuttavia, queste reazioni si risolvono entro pochi giorni.

Altre reazioni che si possono manifestare sono febbre, irrequietezza, pianto insolito, perdita di appetito, diarrea e vomito.

Se questi sintomi dovessero continuare o aggravarsi, consultare il medico o il personale sanitario.

Come per tutti i vaccini iniettabili, esiste un minimo rischio di grave reazione allergica. Questa puo essere riconosciuta da sintomi quali eruzione pruriginosa alle mani e ai piedi, gonfiore agli occhi e al viso, difficoltà a respirare o a inghiottire. Tali reazioni di solito si verificano prima di lasciare lo studio del medico, ma in ogni caso si deve richiedere un immediato trattamento medico.

Se il bambino manifestasse sintomi diversi da quelli sopra citati nei giorni successivi alla vaccinazione, consultare tempestivamente il medico.

Come conservare INFANRIX HepB?

La data di scadenza è esposta sull'etichetta e sull'astuccio. Il vaccino non deve essere usato dopo tale data.

INFANRIX HepB deve essere conservato in frigorifero tra +2°C e +8°C e protetto dalla luce. Il vaccino non deve essere congelato.

Conservare tutti i vaccini fuori della portata dei bambini.

Informazioni specifiche per le persone che somministrano il vaccino

La vaccinazione deve essere preceduta dalla valutazione della storia clinica del soggetto (con particolare riguardo alle precedenti vaccinazioni ed eventuale insorgenza di effetti indesiderati) e da una visita medica.

- Nell'eventualità che uno dei seguenti effetti si verifichi in relazione temporale alla somministrazione di INFANRIX HepB, deve essere valutata accuratamente la opportunità di somministrare successive dosi di vaccino contenente la componente pertossica:
  Temperatura > 40.0 °C entro le 48 ore, non dovuta a causa identificabile
  Collasso o stato di shock (episodi ipotonici o di torpore) entro le 48 ore
  Pianto persistente inconsolabile della durata di > 3 ore, che si verifichi entro le 48 ore
  Convulsioni con o senza febbre, verificatesi entro 3 giorni.
  Possono esserci circostanze, come nel caso di un'alta incidenza di pertosse, nelle quali i potenziali benefici superano i possibili rischi.

- La vaccinazione è controindicata in caso di encefalopatia di eziologia sconosciuta, verificatasi entro 7 giorni da una precedente vaccinazione con un vaccino antipertossico.

- Il vaccino deve essere ispezionato visivamente prima della somministrazione per rilevare eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico.
  Prima di usare INFANRIX HepB, il vaccino deve essere agitato bene onde ottenere una sospensione torbida omogenea.
  Non utilizzarlo se il contenuto appare diverso.

- INFANRIX HepB deve essere somministrato per iniezione intramuscolare profonda, preferibilmente alternando i siti di iniezione nelle successive somministrazioni.

- INFANRIX HepB non deve essere somministrato per via endovenosa.

- Come per altri vaccini, un appropriato trattamento medico deve essere sempre prontamente disponibile in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.

- Vaccini iniettabili diversi devono sempre essere somministrati in siti di iniezione diversi.

- INFANRIX HepB non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

DATA DI APPROVAZIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO PER L'UTILIZZATORE:

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione che riguardi questo prodotto, si prega di contattare il rappresentante nazionale del titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Osterreich :
SmithKline BeechamPharma GesmbH
Hietzinger Hauptstraße 55a
1130 Wien
Tel.: (0222) 87818-0 in Österreich
(0043 1) 87818-0 aus dem Ausland

België/Belgique/Luxemburg/Luxembourg :
SmithKline Beecham Pharma S.A.
Rue du Tilleul, 13
1332 Genval
Tél.: (02)656.21.11

Danmark :
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Lautruphøj 1-3
2750 Ballerup
Tel: 4486 8686

Suomi :
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Vattuniemenranta 2
00210 HELSINKI
Puh. 90-672 022

France :
SmithKline Beecham Laboratories Pharmaceutiques
6 esplanade Charles de Gaulle
92731 Nanterre Cedex
France
Tél. : 01.46.98.46.98 - Fax: 01.46.98.49.00
Information médicale: Tél: 01.46.98.48.48
Fax: 01.46.98.48.00

Deutschland:
SmithKline Beecham Pharma GmbH
80791 München
Tel.: (089) 36044-0
Fax: (089) 36044-123

Ελλάδα
SmithKline Beecham C.I.S.A.
Amphithea Megaron
Agias Varvaras 4
17563 P. Phaliron - ATHENS
Tel.30-1/989 01 11
Fax:30-1/988 05 02

Italia :
SmithKline Beecham SpA
Via Zambeletti
20021 Baranzate di Bollate (Mi) - Italia
Tel. 02 - 3806.1

Nederland :
SmithKline Beecham Farma B.V.
Jaagpad 1, Rijswijk, Postbus 3120
2288 AB Rijswijk.
Tel. 070 - 319 5353

Portugal :
SmithKline & French Portuguesa
Produtos Farmaceuticos Lda
Av. das Forças Armadas, 125-12°,
1600 Lisboa
Telefone: 7903500

España :
SmithKline Beecham S.A.
Valle de la Fuenfria 3
28034 MADRID
Tf.: 3 34 50 00

Sverige :
SmithKline BeechamAB Pharmaceuticals
Albygatan 109B
171 04 Solna
Tel.: 08-635 34 00

England:
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1EY
Tel. : Welwyn Garden : (01707) 3251 111
Freefone : (0800) 61 64 82 (including 24 hour emergency service)

Irland :
SmithKline Beecham (Ireland) Limited
Coorig Avenue
Dun Laoghaire
Co. Dublin
Tel : 00 353 1284 5555
Fax : 00 353 1284 5562

98A3146

DECRETO 9 aprile 1998.

Regime di rimborsabilità e prezzo di vendita della specialità medicinale «Twinrix pediatrico - Vaccino per l'epatite A e per l'epatite B». (Decreto UAC/C n. 27).

Specialità medicinale autorizzata con procedura centralizzata europea ed inserita nel registro comunitario dei medicinali:

EU/1/97/029/001
TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 µg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 1 siringa monodose - uso intramuscolare;

EU/1/97/029/002
TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 µg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 10 siringhe monodosi - uso intramuscolare;

EU/1/97/029/003
TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 µg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 1 fiala monodose - uso intramuscolare;

EU/1/97/029/004
TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 µg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 3 fiale monodosi - uso intramuscolare;

EU/1/97/029/005
TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 µg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 10 fiale monodosi - uso intramuscolare;

EU/1/97/029/006
TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 µg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 1 siringa preriempita con ago separato - uso intramuscolare;

EU/1/97/029/007
TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 µg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 10 siringhe preriempite con aghi separati - uso intramuscolare.

Titolare A.I.C.:
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart BELGIO

IL DIRIGENTE GENERALE
DEL DIPARTIMENTO PER LA VALUTAZIONE DEI MEDICINALI E LA FARMACOVIGILANZA

Visto il decreto legislativo n. 29 del 3 febbraio 1993 e le successive modifiche ed integrazioni;

Visto il decreto ministeriale 20 marzo 1998;

Vista la decisione della Commissione europea del 10 febbraio 1997, n. C(97) 1000 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio del medicinale per uso umano «TWINRIX Pediatrico - Vaccino per l'epatite A e per l'epatite B» notificata alla Repubblica italiana il 12 febbraio 1997 e pervenuta a questa Amministrazione il 12 marzo 1997;

Vista la decisione della Commissione europea del 19 novembre 1997, n. C(97) 3574 recante l'autorizzazione all'immissione in commercio di ulteriori due confezioni del medicinale per uso umano «TWINRIX Pediatrico - Vaccino per l'epatite A e per l'epatite B» notificata alla Repubblica italiana il 21 novembre 1997 e pervenuta a questa Amministrazione il 12 gennaio 1998;

Vista la domanda e la proposta di prezzo con la quale la ditta ha chiesto la classificazione ai fini della rimborsabilità;

Visto il decreto legislativo n. 44 del 18 febbraio 1997 «Attuazione della direttiva 93/39 CEE che modifica le direttive 65/65, 75/318 e 75/319 CEE;

Visto l'art. 3 della direttiva 65/65 modificata dalla direttiva 93/39 CEE;

Visto il decreto legislativo 30 giugno 1993, n. 266, recante il «Riordinamento del Ministero della sanità a norma dell'art. 1, comma 1, lett. *H*) della legge 23 ottobre 1992, n. 421», con particolare riferimento all'art. 7;

Vista la legge 24 dicembre 1993, n. 537, concernente «Interventi correttivi di finanza pubblica» con particolare riferimento all'art. 8;

Visto l'art. 1, comma 41, della legge n. 662 del 23 dicembre 1996 secondo il quale le specialità medicinali autorizzate ai sensi del regolamento CEE 2309/93 sono cedute dal titolare dell'autorizzazione al Servizio sanitario nazionale ad un prezzo contrattato con il Ministero della sanità, su conforme parere della Commissione unica del farmaco, secondo i criteri stabiliti dal Comitato interministeriale per la programmazione economica (CIPE);

Vista la delibera CIPE del 30 gennaio 1997;

Visto il parere espresso in data 24 febbraio 1997 con il quale la Commissione unica del farmaco, a causa del mancato accordo con l'azienda titolare, classifica la specialità medicinale in classe «C» per l'elevato rapporto costo-beneficio;

Considerato che per la corretta gestione delle varie fasi della distribuzione, alla specialità medicinale «TWINRIX Pediatrico - Vaccino per l'epatite A e per l'epatite B» debba venir attribuito un numero di identificazione nazionale;

Decreta:

Art. 1.

Alla specialità medicinale «TWINRIX Pediatrico - Vaccino per l'epatite A e per l'epatite B» - nelle confezioni indicate vengono attribuiti i seguenti numeri di identificazione nazionale:

TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 μg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 1 siringa monodose - uso intramuscolare;
N. 033014109/E (in base 10) 0ZHJBX (in base 32);

TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 μg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 10 siringhe monodosi - uso intramuscolare;
N. 033014111/E (in base 10) 0ZHJBZ (in base 32);

TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 μg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 1 fiala monodose - uso intramuscolare;
N. 0330141073/E (in base 10) 0ZHJ9T (in base 32);

TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 μg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 3 fiale monodosi - uso intramuscolare;
N. 033014085/E (in base 10) 0ZHJB5 (in base 32);

TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 μg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 10 fiale monodosi - uso intramuscolare;
N. 033014097/E (in base 10) 0ZHJBK (in base 32);

TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 μg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 1 siringa preriempita con ago separato - uso intramuscolare;
N. 033014123/E (in base 10) 0ZHJCC (in base 32);

TWINRIX Pediatrico - 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA/10 μg di HBsAg)
Sospensione uso iniettabile - 10 siringhe preriempite con aghi separati - uso intramuscolare;
N. 033014135/E (in base 10) 0ZHJCR (in base 32).

Titolare A.I.C.:
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89,
1330 Rixensart BELGIO

Art. 2.

La specialità medicinale «TWINRIX Pediatrico - Vaccino per l'epatite A e per l'epatite B» nelle varie confezioni e classificata in classe *C* per le motivazioni riportate in premessa.

Art. 3.

È fatto obbligo all'azienda interessata di comunicare ogni variazione di prezzo o nuovo prezzo della specialità praticato nei Paesi in cui viene commercializzata e di trasmettere trimestralmente al Ministero della sanità i dati di vendita.

Art. 4.

Il presente decreto, che ha effetto dal giorno della sua pubblicazione nella *Gazzetta Ufficiale* della Repubblica italiana, sarà notificato alla ditta SmithKline Beecham Biologicals Rue de l'Institut 89, 1330 Rixensart BELGIO titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

Roma, 9 aprile 1998

Il capo del dipartimento: OLEARI

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. NOME DELLA SPECIALITA' MEDICINALE

TWINRIX Pediatrico
Vaccino combinato antiepatite A inattivato (360 Unità ELISA) e antiepatite B (10 µg) da DNA-ricombinante.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN PRINCIPI ATTIVI

TWINRIX Pediatrico è un vaccino combinato ottenuto mediante miscelazione di preparazioni sfuse sia del virus purificato e inattivato dell'epatite A (HA) sia dell'antigene di superficie purificato dell'epatite B (HBsAg), separatamente adsorbiti su idrossido di alluminio e fosfato di alluminio.

Il virus HA è coltivato in cellule diploidi umane MRC5. L' HBsAg è prodotto per coltura, su terreno selettivo, di cellule di lievito geneticamente modificate.

Una dose da 0,5 ml di TWINRIX Pediatrico contiene non meno di 360 Unità ELISA di virus inattivato HA e 10 µg di proteina HBsAg da DNA-ricombinante.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per uso iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TWINRIX Pediatrico è indicato per l'utilizzo in bambini ed adolescenti non immuni da 1 a 15 anni di età, esposti al rischio di contrarre l'infezione da virus dell'epatite A e dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Dosaggio

  Si consiglia una dose da 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA / 10 µg di HBsAg) in bambini ed adolescenti da 1 a 15 anni di età.

- Schedula di vaccinazione primaria

  Il ciclo standard di vaccinazione primario con TWINRIX Pediatrico consiste di tre dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose. Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato.
  Il ciclo di vaccinazione primario, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

  Fino ad ora non è ancora completamente stabilito se individui immunocompetenti che abbiano risposto alla/e vaccinazione/i anti-epatite A e/o anti-epatite B, richiedano dosi di richiamo, poichè la memoria immunologica può assicurare una protezione in assenza di anticorpi rilevabili.

Non sono attualmente disponibili dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con TWINRIX Pediatrico. Comunque, i titoli anticorpali anti-HBs e anti-HAV, registrati a seguito del ciclo di vaccinazione primario con il vaccino combinato, sono nel "range" di quanto è stato osservato a seguito della vaccinazione con i vaccini monovalenti. Linee guida generali per vaccinazioni di richiamo possono tuttavia essere ricavate dall'esperienza con i vaccini monovalenti. Queste linee guida si basano sul presupposto che, per assicurare una protezione, è richiesto un livello minimo di anticorpi; livelli protettivi pari a 10 UI/l di anticorpi anti-HBs persistono nella maggior parte dei soggetti per 5 anni, mentre per gli anticorpi anti-HAV è stata prevista una persistenza di almeno 10 anni.

Si può raccomandare una vaccinazione di richiamo con il vaccino combinato 5 anni dopo l'inizio del ciclo primario. Nel caso il richiamo venga effettuato con i vaccini monovalenti, questi si possono somministrare 5 anni dopo l'inizio del ciclo primario per l'epatite B e 10 anni dopo l'inizio del ciclo primario per l'epatite A.

Si possono valutare i livelli anticorpali dei soggetti a rischio a intervalli regolari e si può somministrare una dose di richiamo appropriata, quando i titoli anticorpali si riducono al di sotto dei livelli minimi.

Modo di somministrazione

TWINRIX Pediatrico è indicato per iniezione **intramuscolare**, preferibilmente nella regione deltoidea per bambini ed adolescenti e nella regione antero-laterale della coscia nella prima infanzia, fatta eccezione per i pazienti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, nei quali si consiglia la somministrazione del vaccino per via sottocutanea. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale (vedi 4.4).

4.3 Controindicazioni

TWINRIX Pediatrico non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota ai componenti del vaccino o a soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità dopo precedente somministrazione di TWINRIX Pediatrico o dei vaccini monovalenti antiepatite A o antiepatite B.
Come per qualunque altro vaccino, la somministrazione di TWINRIX Pediatrico deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute.

4.4 Speciali avvertenze opportuni e speciali precauzioni d'impegio

E' possibile che alcuni soggetti possano essere nel periodo di incubazione dell'infezione da virus di epatite A o di epatite B al momento della vaccinazione. Non è noto se TWINRIX Pediatrico, in tali casi, previene l'epatite A e l'epatite B.
Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come epatite C ed epatite E ed altri agenti patogeni noti per infettare il fegato.

TWINRIX Pediatrico non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es.: lesioni da punture di ago).

Il vaccino combinato non è stato studiato in pazienti con sistema immunitario compromesso.
In pazienti emodializzati, pazienti in trattamento immunosoppressivo o pazienti con sistema immunitario compromesso la risposta immunitaria attesa, dopo un ciclo di vaccinazione primario, può non essere raggiunta. Tali pazienti possono richiedere ulteriori dosi di vaccino; ciò nonostante i pazienti immunocompromessi possono dimostrare una risposta inadeguata.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.
L'inoculazione intradermica o la somministrazione intramuscolare nel gluteo devono essere evitate in quanto possono portare ad una risposta non ottimale al vaccino.
Comunque, eccezionalmente, TWINRIX Pediatrico può essere somministrato per via sottocutanea nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in tali soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare (vedi 4.2).

TWINRIX PEDIATRICO NON DEVE MAI ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA ENDOVENOSA.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Non sono disponibili dati relativi alla concomitante somministrazione di TWINRIX Pediatrico con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia quando i vaccini monovalenti anti-epatite A e anti-epatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche non è stata osservata alcuna influenza sulla sieroconversione, sebbene si possono riscontrare titoli anticorpali più bassi.
Vedi anche 4.4.
Dato che la concomitante somministrazione di TWINRIX Pediatrico con altri vaccini non è stata specificamente studiata, si consiglia di non somministrare il vaccino contemporaneamente ad altri vaccini.

4.6 Uso durante gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

L'effetto di TWINRIX Pediatrico sullo sviluppo fetale non è stato valutato.
Tuttavia, come per tutti i vaccini inattivati, non si prevedono rischi per il feto. TWINRIX Pediatrico deve essere usato in gravidanza solo in caso di evidente rischio di infezione da epatite A e da epatite B.

Allattamento

L'effetto sui bambini allattati da madri alle quali sia somministrato TWINRIX Pediatrico non è stato valutato in studi clinici. Pertanto TWINRIX Pediatrico deve essere somministrato con cautela nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare e usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici le reazioni più comuni sono state osservate nel sito di iniezione (dolore, arrossamento e gonfiore).

A seguito di un uso allargato dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o epatite B in adulti e bambini, sono stati osservati, nei giorni o settimane successive alla vaccinazione, i seguenti effetti indesiderati. In molti casi però non è stata stabilita una relazione causale con il vaccino.

Sintomi di tipo influenzale (come febbre, brividi, mal di testa, mialgia, artralgia), affaticamento, vertigini.

Sono stati riportati raramente: parestesia, nausea, vomito, diminuzione di appetito, diarrea, dolore addominale, test di funzionalità epatica alterati, eruzioni cutanee, prurito, orticaria.
Sono stati riportati rarissimamente: reazioni allergiche assimilabili alla malattia da siero, vasculiti, sincope, ipotensione, linfoadenopatie, casi di fenomeni neurologici periferici e/o centrali, che possono includere anche sclerosi multipla, neurite ottica, mieliti, paralisi di Bell, polineuriti come la sindrome di Guillain-Barré (con paralisi ascendente), meningiti, encefaliti, encefalopatie; porpora trombocitopenica, eritema essudativo multiforme.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Vaccini anti-epatite, codice ATC: J07BC.

TWINRIX Pediatrico conferisce l'immunità contro le infezioni da HAV e da HBV stimolando la produzione di specifici anticorpi anti-HAV ed anti-HBs.

La protezione contro l'epatite A e l'epatite B si sviluppa in 2-4 settimane. Negli studi clinici, sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite A in circa l'89% dei soggetti un mese dopo la prima dose e nel 100% un mese dopo la terza dose (cioè 7 mesi dopo la prima vaccinazione). Sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite B nel 67% dei soggetti dopo la prima dose e nel 100% dopo la terza dose.

Sulla base dell'esperienza con i vaccini monovalenti, ci si attende che nella maggior parte dei vaccinati gli anticorpi persistano per almeno 4-5 anni, dopo il ciclo di vaccinazione primario. Per assicurare una protezione a lungo termine, è indicata una vaccinazione di richiamo con i vaccini monovalenti o con il vaccino combinato (vedi 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici

Non applicabili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alluminio idrossido, alluminio fosfato, aminoacidi per preparazioni iniettabili, formaldeide, neomicina solfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tracce di tampone tris e di tampone fosfato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

TWINRIX Pediatrico non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

6.3 Periodo di stabilità

La data di scadenza del vaccino è indicata sull'etichetta e sulla confezione.
Il periodo di validità del vaccino è di 24 mesi, quando conservato a temperatura compresa fra +2°C e +8°C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

TWINRIX Pediatrico deve essere conservato tra +2°C e +8°C.
Non congelare. Scartare il vaccino se è stato congelato.

6.5 Natura e contenuto della confezione

TWINRIX Pediatrico si presenta in una siringa preriempita di vetro. Le siringhe preriempite sono di vetro neutro tipo I conformi ai requisiti della Farmacopea Europea.
Durante la conservazione si può osservare un leggero deposito bianco con un surnatante limpido incolore.
Una volta agitato, il vaccino è leggermente opaco.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per lÕeliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Il vaccino deve essere esaminato visivamente prima della somministrazione per qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico.
Prima di usare TWINRIX Pediatrico il vaccino deve essere ben agitato per ottenere una sospensione bianca, leggermente opaca. Scartare il vaccino se il contenuto appare diverso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart (Belgio)
Telefono +32-(0)2-656 8111
Fax +32-(0)2-656 8000
Telex 63251 SB BIO B

8. NUMERO DEL PRODOTTO MEDICINALE NEL REGISTRO COMUNITARIO

9. DATA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE-RINNOVO DI AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

AUTORIZZAZIONE ALLA FABBRICAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE/I DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI DI FABBRICAZIONE

Produttore della sostanza attiva:
SmithKline Beecham Biologicals S.A., rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgio

Produttore responsabile del controllo dei lotti:
SmithKline Beecham Biologicals S.A., rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgio

Autorizzazione alla fabbricazione rilasciata il 22 gennaio 1996 dal Ministero della Sanità Pubblica e dell'Ambiente (Ministère de la santé publique et de l'environnement/Ministerie van Volksgezondheid en Leefmilieu Vesaliusgebouw/Rijksadministratief centrum, 1010 Bruxelles, Belgio).

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica non rinnovabile.

C. CONTROLLO UFFICIALE DEI LOTTI

Controllo ufficiale dei lotti: in accordo con l'articolo 4 della Direttiva del Consiglio 89/342/EEC, il controllo ufficiale dei lotti sarà effettuato da un laboratorio di uno Stato, designato a tale scopo.

ALLEGATO III
ETICHETTE E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

Etichetta esterna TWINRIX Pediatrico - siringa preriempita senza ago fisso ma con ago separato

TWINRIX Pediatrico
Vaccino inattivato contro epatite A (360 Unità ELISA) e vaccino da DNA ricombinante contro epatite B (10 µg)
Sospensione iniettabile; uso intramuscolare

1 dose (0,5 ml) contiene:	
Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	360 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	10 µg

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Amminoacidi per iniezione
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e tampone fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n°: EU/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89 - B-1330 Rixensart, Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Medicinale soggetto a prescrizione medica

Siringa preriempita con ago separato
Lotto:
SCADENZA:

Etichetta esterna TWINRIX Pediatrico - 10 x 1 dose siringa preriempita senza ago fisso ma con ago separato

TWINRIX Pediatrico
Vaccino inattivato contro epatite A (360 Unità ELISA) e vaccino da DNA ricombinante contro epatite B (10 µg)
Sospensione iniettabile; uso intramuscolare

10 x 1 dose
1 dose (0,5 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	360 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	10 µg

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Aminoacidi per iniezione
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e tampone fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n°: E.U/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89 - B-1330 Rixensart, Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: + 2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Medicinale soggetto a prescrizione medica

10 siringhe preriempite con aghi separati
Lotto:
SCADENZA:

B.-FOGLIO ILLUSTRATIVO

Che cosa si dovrebbe conoscere su TWINRIX Pediatrico?

- Si prega di leggere attentamente questo foglio prima della somministrazione del vaccino.
- Conservare questo foglio fino a completamento del ciclo di vaccinazione. Potrebbe essere utile rileggerlo.
- Seguire attentamente il consiglio del medico o del personale sanitario. Per qualsiasi chiarimento rivolgersi al medico, al personale sanitario o al farmacista.
- Assicurarsi di aver concluso il ciclo completo di vaccinazione. In caso contrario, la protezione contro la malattia potrà non essere completa.
- Tenere sempre i vaccini fuori dalla portata dei bambini.
- Prima della somministrazione del vaccino, il medico deve essere informato di una gravidanza in atto o presunta.
- Come tutti i vaccini, TWINRIX Pediatrico può occasionalmente causare effetti indesiderati. (Per ulteriori informazioni al riguardo si veda oltre).
- Il vaccino deve essere somministrato da personale sanitario

Questo foglio non può esaurire tutte le informazioni sul vaccino. In caso di dubbio o incertezza, chiedere al medico, al personale sanitario o al farmacista.

Cos'è TWINRIX Pediatrico?

TWINRIX Pediatrico è un vaccino combinato contro l'epatite A e l'epatite B. Ogni dose contiene come principi attivi il virus inattivato dell'epatite A propagato in cellule MRC5 (360 Unità ELISA) e la proteina di superficie prodotta in cellule di lievito (HBsAg 10 µg) del virus dell'epatite B.

Il vaccino è disponibile in siringa preriempita da una dose (0,5 ml) per l'uso in bambini ed adolescenti da 1 a 15 anni di età.

TWINRIX Pediatrico contiene come eccipienti: alluminio idrossido, alluminio fosfato, aminoacidi per preparazioni iniettabili, formaldeide, neomicina solfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tracce di tampone tris e di tampone fosfato, acqua per preparazioni iniettabili.

TWINRIX Pediatrico si presenta come una sospensione per iniezione intramuscolare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut, 89
B-1330 - Rixensart
Belgio

A cosa serve TWINRIX Pediatrico?

TWINRIX Pediatrico protegge contro l'epatite A e l'epatite B.
Il vaccino agisce aiutando l'organismo a produrre propri anticorpi che proteggono contro queste malattie.

Cosa si dovrebbe controllare prima di somministrare il vaccino?

Non si deve ricevere il vaccino se si pensa di aver precedentemente avuto una reazione allergica a TWINRIX Pediatrico o a qualsiasi altro vaccino contro l'epatite A o l'epatite B o a qualcuno dei suoi eccipienti.

La vaccinazione deve essere rimandata in caso di un'infezione con febbre elevata.

Avvertire il medico:

- in caso di problemi di salute.
- in caso di alterazioni della coagulazione.
- in caso di somministrazione di altri farmaci o di altre vaccinazioni recenti.
- in caso di gravidanza in atto o presunta.
- in caso di allattamento

Come sarà somministrato il vaccino?

Il medico o il personale sanitario inietterà la dose raccomandata di vaccino.

TWINRIX Pediatrico sarà iniettato nel muscolo della parte superiore del braccio, o nella parte superiore esterna della coscia nei bambini piccoli.

In caso di alterazioni della coagulazione, avvisare il medico o il personale sanitario prima della somministrazione di TWINRIX Pediatrico, poiché può essere necessario un diverso modo di somministrazione (per via sottocutanea).

Saranno somministrate tre dosi di vaccino. (La seconda dose sarà somministrata quattro settimane dopo la prima dose e la terza dose sei mesi dopo la prima dose). E' importante seguire le istruzioni del medico/personale sanitario riguardanti le visite successive per le ulteriori dosi.

E' opportuno informare il medico nel caso ci si fosse dimenticati di tornare alla data stabilita.

Quali sono i possibili effetti collaterali ?

Come per altri vaccini, si può avvertire dolore o fastidio nel sito di iniezione, o si può osservare arrossamento o gonfiore. Tuttavia, queste reazioni si risolvono entro pochi giorni.

I sintomi che sono stati riferiti a seguito della somministrazione allargata dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o contro l'epatite B sono i seguenti:

Sintomi di tipo influenzale (come febbre, brividi, mal di testa, mialgia, artralgia), affaticamento, vertigini.

Sono stati riportati raramente: parestesia, nausea, vomito, diminuzione di appetito, diarrea, dolore addominale, eruzioni cutanee, prurito, orticaria.

Sono stati riferiti rarissimamente: sincope, sintomi a carico del sistema nervoso (difficoltà nel camminare, debolezza e affaticamento degli arti, dolore o offuscamento della vista, paralisi monolaterale dei muscoli facciali), ematomi, eruzioni cutanee di maggiore entità.

Se tali sintomi compaiono o si aggravano, consultare il medico o il personale sanitario.

Come per tutti i vaccini iniettabili, può esistere un minimo rischio di grave reazione allergica. (Questa può essere riconosciuta da sintomi quali difficoltà a respirare o a deglutire, prurito alle mani e ai piedi, gonfiore agli occhi e al viso). Tali reazioni di solito si verificano prima di lasciare lo studio del medico, ma in ogni caso si raccomanda di richiedere immediato trattamento medico.
Se si verificano altri sintomi nei giorni successivi alla vaccinazione, consultare tempestivamente il medico.

Come conservare TWINRIX Pediatrico?

La data di scadenza è indicata sull'etichetta e sulla confezione. Il vaccino non deve essere usato dopo tale data.

Conservare il vaccino in frigorifero tra +2°C e +8°C. Il vaccino non deve essere congelato.

Conservare tutti i vaccini fuori dalla portata dei bambini

Informazioni specifiche per chi somministra il vaccino

- Esaminare visivamente il vaccino prima della somministrazione, per rilevare eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico.
  Prima di usare TWINRIX Pediatrico, agitare la siringa preriempita onde ottenere una sospensione bianca leggermente opaca.
  Non usare se il contenuto appare diverso.
- TWINRIX Pediatrico deve essere somministrato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea in bambini ed adolescenti, o nella regione antero-laterale della coscia nella prima infanzia.
- In pazienti con trombocitopenia o alterazioni della coagulazione il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale.
- TWINRIX Pediatrico non deve mai essere somministrato per via endovenosa.
- Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico appropriato ed un'idonea assistenza medica devono essere sempre prontamente disponibili in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.
- Vaccini iniettabili diversi vanno somministrati in siti di iniezione diversi.
- Il vaccino non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es. lesioni da puntura di ago).

DATA DI APPROVAZIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO:

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione che riguardi questo prodotto, si prega di contattare il rappresentante nazionale del titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio:

Austria :
SmithKline Beecham Pharma GesmbH
Hietzinger Hauptstraße 55a
A - 1130 Wien
Tel.: (0222) 87818-0 in Österreich
(0043 1) 87818-0 aus dem Ausland

Belgique / Luxembourg :
SmithKline Beecham Pharma S.A.
Rue du Tilleul, 13
1332 Genval
Tél.: (02)656.21.11

Denmark :
SmithKline Beecham
Pharmaceuticals
Lautruphøj 1-3
2750 Ballerup
Tel: 4486 8686

Finland :
SmithKline Beecham
Pharmaceuticals
Vattuniemenranta 2
00210 HELSINKI
Puh. 90-672 022

France :
SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques
6 esplanade Charles de Gaulle
92731 Nanterre Cedex
France
Tél. : 01.46.98.46.98 - Fax : 01.46.98.49.00
Information médicale : Tél : 01.46.98.48.48
Fax : 01.46.98.48.00

Germany :
SmithKline Beecham Pharma GmbH
80791 München
Tel.: (089) 36044-0
Fax: (089) 36044-123

Greece :
SmithKline Beecham C.I.S.A.
Amphithea Megaron
Agias Varvaras 4
17563 P. Phaliron - ATHENS
Tel : 30-1/989 01 11
Fax :30-1/988 05 02

Italy :
SmithKline Beecham SpA
Via Zambeletti
20021 Baranzate di Bollate (Mi) - Italia
Tel. 02 - 3806.1

Netherlands :
SmithKline Beecham Farma B.V.
Jaagpad 1
Postbus 3120
2288 AB Rijswijk
Tel. 070 - 319 5353

Portugal :
Smith Kline & French Portuguesa
Produtos Farmaceuticos Lda
Av. das Forças Armadas, 125-12°,
1600 Lisboa
Telefone: 7903500

Spain :
SmithKline Beecham S.A.
Valle de la Fuenfria 3
28034 MADRID
Tf.: 3 34 50 00

Sweden :
SmithKline Beecham AB
Pharmaceuticals
Albygatan 109B
171 04 Solna
Tel.: 08-635 34 00

United Kingdom :
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1EY
Tel. : Welwyn Garden : (01707) 3251 111
Freefone : (0800) 61 64 82 (including 24 hour emergency service)

Ireland :
SmithKline Beecham (Ireland) Limited
Corrig Avenue
Dun Laoghaire
Co. Dublin
Tel : 00 353 1284 5555
Fax : 00 353 1284 5562

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TWINRIX Pediatrico
Vaccino combinato antiepatite A inattivato (360 Unità ELISA) e antiepatite B (10 µg) da DNA-ricombinante.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TWINRIX Pediatrico è un vaccino combinato ottenuto mediante miscelazione di preparazioni sfuse sia del virus purificato e inattivato dell'epatite A (HA) sia dell'antigene di superficie purificato dell'epatite B (HBsAg), separatamente adsorbiti su idrossido di alluminio e fosfato di alluminio.

Il virus HA è coltivato in cellule diploidi umane MRC5. L' HBsAg è prodotto per coltura, su terreno selettivo, di cellule di lievito geneticamente modificate.

Una dose da 0,5 ml di TWINRIX Pediatrico contiene non meno di 360 Unità ELISA di virus inattivato HA e 10 µg di proteina HBsAg da DNA-ricombinante.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per uso iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TWINRIX Pediatrico è indicato per l'utilizzo in bambini ed adolescenti non immuni da 1 a 15 anni di età, esposti al rischio di contrarre l'infezione da virus dell'epatite A e dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Dosaggio

Si consiglia una dose da 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA / 10 µg di HBsAg) in bambini ed adolescenti da 1 a 15 anni di età.

- Schema di vaccinazione primaria

Il ciclo standard di vaccinazione primario con TWINRIX Pediatrico consiste di tre dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose. Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato.
Il ciclo di vaccinazione primario, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

Fino ad ora non è ancora completamente stabilito se individui immunocompetenti che abbiano risposto alla/e vaccinazione/i anti-epatite A e/o anti-epatite B, richiedano dosi di richiamo, poiché la memoria immunologica può assicurare una protezione in assenza di anticorpi rilevabili.

Non sono attualmente disponibili dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con TWINRIX Pediatrico. Comunque, i titoli anticorpali anti-HBs e anti-HAV, registrati a seguito del ciclo di vaccinazione primario con il vaccino combinato, sono nel "range" di quanto è stato osservato a seguito della vaccinazione con i vaccini monovalenti. Linee guida generali per vaccinazioni di richiamo possono tuttavia essere ricavare dall'esperienza con i vaccini monovalenti. Queste linee guida si basano sul presupposto che, per assicurare una protezione, e richiesto un livello minimo di anticorpi; livelli protettivi pari a 10 UI/l di anticorpi anti-HBs persistono nella maggior parte dei soggetti per 5 anni, mentre per gli anticorpi anti-HAV è stata prevista una persistenza di almeno 10 anni.

Si può raccomandare una vaccinazione di richiamo con il vaccino combinato 5 anni dopo l'inizio del ciclo primario. Nel caso il richiamo venga effettuato con i vaccini monovalenti, questi si possono somministrare 5 anni dopo l'inizio del ciclo primario per l'epatite B e 10 anni dopo l'inizio del ciclo primario per l'epatite A.

Si possono valutare i livelli anticorpali dei soggetti a rischio a intervalli regolari e si può somministrare una dose di richiamo appropriata, quando i titoli anticorpali si riducono al di sotto dei livelli minimi.

Modo di somministrazione

TWINRIX Pediatrico è indicato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea in bambini ed adolescenti e nella regione antero-laterale della coscia nella prima infanzia, fatta eccezione per i pazienti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, nei quali si consiglia la somministrazione del vaccino per via sottocutanea. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale (vedi 4.4).

4.3 Controindicazioni

TWINRIX Pediatrico non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota ai componenti del vaccino o a soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità dopo precedente somministrazione di TWINRIX Pediatrico o dei vaccini monovalenti antiepatite A o antiepatite B.

Come per qualunque altro vaccino, la somministrazione di TWINRIX Pediatrico deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi.

4.4 Speciali avvertenze e opportuni precauzioni d'impegio

E' possibile che alcuni soggetti possano essere nel periodo di incubazione dell'infezione da virus di epatite A o di epatite B al momento della vaccinazione. Non è noto se TWINRIX Pediatrico, in tali casi, previene l'epatite A e l'epatite B.

Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come epatite C ed epatite E ed altri agenti patogeni noti per infettare il fegato.

TWINRIX Pediatrico non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es. lesioni da punture di ago).

Il vaccino combinato non è stato studiato in pazienti con sistema immunitario compromesso.

In pazienti emodializzati, pazienti in trattamento immunosoppressivo o pazienti con sistema immunitario compromesso la risposta immunitaria attesa, dopo un ciclo di vaccinazione primario, può non essere raggiunta. Tali pazienti possono richiedere ulteriori dosi di vaccino; ciò nonostante i pazienti immunocompromessi possono dimostrare una risposta inadeguata.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.

L'inoculazione intradermica o la somministrazione intramuscolare nel gluteo devono essere evitate in quanto possono portare ad una risposta non ottimale al vaccino.

Comunque, eccezionalmente, TWINRIX Pediatrico può essere somministrato per via sottocutanea nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in tali soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare (vedi 4.2).

TWINRIX PEDIATRICO NON DEVE MAI ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA ENDOVENOSA.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Non sono disponibili dati relativi alla concomitante somministrazione di TWINRIX Pediatrico con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia quando i vaccini monovalenti anti-epatite A e anti-epatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche non è stata osservata alcuna influenza sulla sieroconversione, sebbene si possono riscontrare titoli anticorpali più bassi.
Vedi anche 4.4.
Dato che la concomitante somministrazione di TWINRIX Pediatrico con altri vaccini non è stata specificamente studiata, si consiglia di non somministrare il vaccino contemporaneamente ad altri vaccini.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

L'effetto di TWINRIX Pediatrico sullo sviluppo fetale non è stato valutato.
Tuttavia, come per tutti i vaccini inattivati, non si prevedono rischi per il feto. TWINRIX Pediatrico deve essere usato in gravidanza solo in caso di evidente rischio di epatite A e di epatite B.

Allattamento

L'effetto sui bambini allattati da madri alle quali sia somministrato TWINRIX Pediatrico non è stato valutato in studi clinici. Pertanto TWINRIX Pediatrico deve essere somministrato con cautela nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare e usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici le reazioni più comuni sono state osservate nel sito di iniezione (dolore, arrossamento e gonfiore).

A seguito dell'uso diffuso dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o epatite B in adulti e bambini, sono stati osservati, nei giorni o settimane successive alla vaccinazione, i seguenti effetti indesiderati. In molti casi però non è stata stabilita una relazione causale con il vaccino.

Sintomi di tipo influenzale (come febbre, brividi, mal di testa, mialgia, artralgia), affaticamento, vertigini.

Sono stati riportati raramente: parestesia, nausea, vomito, diminuzione di appetito, diarrea, dolore addominale, test di funzionalità epatica alterati, eruzioni cutanee, prurito, orticaria.

Sono stati riportati con estrema rarità: reazioni allergiche assimilabili alla malattia da siero, vasculiti, sincope, ipotensione, linfoadenopatie, casi di disordini neurologici periferici e/o centrali, che possono includere anche sclerosi multipla, neurite ottica, mieliti, paralisi di Bell, polineuriti come la sindrome di Guillain-Barré (con paralisi ascendente), meningiti, encefaliti, encefalopatie, porpora trombocitopenica, eritema essudativo multiforme.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini anti-epatite; codice ATC: JO7BC.

TWINRIX Pediatrico conferisce l'immunità contro le infezioni da HAV e da HBV stimolando la produzione di specifici anticorpi anti-HAV ed anti-HBs.
La protezione contro l'epatite A e l'epatite B si sviluppa in 2-4 settimane. Negli studi clinici, sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite A in circa l'89% dei soggetti un mese dopo la prima dose e nel 100% un mese dopo la terza dose (cioè 7 mesi dopo la prima vaccinazione). Sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite B nel 67% dei soggetti dopo la prima dose e nel 100% dopo la terza dose.
Sulla base dell'esperienza con i vaccini monovalenti, ci si attende che nella maggior parte dei vaccinati gli anticorpi persistano per almeno 4-5 anni, dopo il ciclo di vaccinazione primario. Per assicurare una protezione a lungo termine, è indicata una vaccinazione di richiamo con i vaccini monovalenti o con il vaccino combinato (vedi 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di Sicurezza

Non applicabili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alluminio idrossido, alluminio fosfato, aminoacidi per preparazioni iniettabili, formaldeide, neomicina solfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tracce di tampone tris e di tampone fosfato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

TWINRIX Pediatrico non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

6.3 Periodo di validità

La data di scadenza del vaccino è indicata sull'etichetta e sulla confezione.
Il periodo di validità del vaccino è di 24 mesi, quando conservato a temperatura compresa fra +2°C e +8°C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

TWINRIX Pediatrico deve essere conservato tra +2°C e +8°C.
Non congelare. Scartare il vaccino se è stato congelato.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

TWINRIX Pediatrico si presenta in una siringa preriempita di vetro. Le siringhe preriempite sono di vetro neutro tipo I conformi ai requisiti della Farmacopea Europea.
Durante la conservazione si può osservare un leggero deposito bianco con un surnatante limpido incolore.
Un volta agitato, il vaccino è leggermente opaco.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Il vaccino deve essere esaminato visivamente prima della somministrazione per qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico.
Prima di usare TWINRIX Pediatrico il vaccino deve essere ben agitato per ottenere una sospensione bianca, leggermente opaca. Scartare il vaccino se il contenuto appare diverso.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart (Belgio)
Telefono +32-(0)2-656 8111
Fax +32-(0)2-656 8000
Telex 63251 SB BIO B

8. NUMERO (I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE DEL RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

-

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

TWINRIX Pediatrico
Vaccino combinato antiepatite A inattivato (360 Unità ELISA) e antiepatite B (10 μg) da DNA-ricombinante.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

TWINRIX Pediatrico è un vaccino combinato ottenuto mediante miscelazione di preparazioni sfuse sia del virus purificato e inattivato dell'epatite A (HA) sia dell'antigene di superficie purificato dell'epatite B (HBsAg), separatamente adsorbiti su idrossido di alluminio e fosfato di alluminio.

Il virus HA è coltivato in cellule diploidi umane MRC5. L' HBsAg è prodotto per coltura, su terreno selettivo, di cellule di lievito geneticamente modificate.

Una dose da 0,5 ml di TWINRIX Pediatrico contiene non meno di 360 Unità ELISA di virus inattivato HA e 10 μg di proteina HBsAg da DNA-ricombinante.

3. FORMA FARMACEUTICA

Sospensione per uso iniettabile.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

TWINRIX Pediatrico è indicato per l'utilizzo in bambini ed adolescenti non immuni da 1 a 15 anni di età, esposti al rischio di contrarre l'infezione da virus dell'epatite A e dell'epatite B.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

- Dosaggio

Si consiglia una dose da 0,5 ml (360 Unità ELISA di HA / 10 μg di HBsAg) in bambini ed adolescenti da 1 a 15 anni di età.

- Schema di vaccinazione primaria

Il ciclo standard di vaccinazione primario con TWINRIX Pediatrico consiste di tre dosi, la prima somministrata alla data stabilita, la seconda un mese più tardi e la terza sei mesi dopo la prima dose. Il programma vaccinale raccomandato deve essere rispettato.
Il ciclo di vaccinazione primario, una volta iniziato, deve essere completato con lo stesso vaccino.

- Dose di richiamo

Fino ad ora non è ancora completamente stabilito se individui immunocompetenti che abbiano risposto alla/e vaccinazione/i anti-epatite A e/o anti-epatite B, richiedano dosi di richiamo, poiché la memoria immunologica può assicurare una protezione in assenza di anticorpi rilevabili.

Non sono attualmente disponibili dati di persistenza anticorpale a lungo termine a seguito di vaccinazione con TWINRIX Pediatrico. Comunque, i titoli anticorpali anti-HBs e anti-HAV registrati a seguito del ciclo di vaccinazione primario con il vaccino combinato, sono nel "range"

di quanto è stato osservato a seguito della vaccinazione con i vaccini monovalenti. Linee guida generali per vaccinazioni di richiamo possono tuttavia essere ricavate dall'esperienza con i vaccini monovalenti. Queste linee guida si basano sul presupposto che, per assicurare una protezione, è richiesto un livello minimo di anticorpi; livelli protettivi pari a 10 UI/l di anticorpi anti-HBs persistono nella maggior parte dei soggetti per 5 anni, mentre per gli anticorpi anti-HAV è stata prevista una persistenza di almeno 10 anni.

Si può raccomandare una vaccinazione di richiamo con il vaccino combinato 5 anni dopo l'inizio del ciclo primario. Nel caso il richiamo venga effettuato con i vaccini monovalenti, questi si possono somministrare 5 anni dopo l'inizio del ciclo primario per l'epatite B e 10 anni dopo l'inizio del ciclo primario per l'epatite A.

Si possono valutare i livelli anticorpali dei soggetti a rischio a intervalli regolari e si può somministrare una dose di richiamo appropriata, quando i titoli anticorpali si riducono al di sotto dei livelli minimi.

Modo di somministrazione

TWINRIX Pediatrico è indicato per iniezione **intramuscolare**, preferibilmente nella regione deltoidea in bambini ed adolescenti e nella regione antero-laterale della coscia nella prima infanzia, fatta eccezione per i pazienti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, nei quali si consiglia la somministrazione del vaccino per via sottocutanea. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale (vedi 4.4).

4.3 Controindicazioni

TWINRIX Pediatrico non deve essere somministrato a soggetti con ipersensibilità nota ai componenti del vaccino o a soggetti che hanno mostrato segni di ipersensibilità dopo precedente somministrazione di TWINRIX Pediatrico o dei vaccini monovalenti antiepatite A o antiepatite B.
Come per qualunque altro vaccino, la somministrazione di TWINRIX Pediatrico deve essere rimandata nei soggetti affetti da malattie febbrili acute gravi.

4.4 Speciali avvertenze e opportune precauzioni d'impiego

E' possibile che alcuni soggetti possano essere nel periodo di incubazione dell'infezione da virus di epatite A o di epatite B al momento della vaccinazione. Non è noto se TWINRIX Pediatrico, in tali casi, previene l'epatite A e l'epatite B.
Il vaccino non previene l'infezione causata da altri agenti come epatite C ed epatite E ed altri agenti patogeni noti per infettare il fegato.

TWINRIX Pediatrico non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es.: lesioni da punture di ago).

Il vaccino combinato non è stato studiato in pazienti con sistema immunitario compromesso.
In pazienti emodializzati, pazienti in trattamento immunosoppressivo o pazienti con sistema immunitario compromesso la risposta immunitaria attesa, dopo un ciclo di vaccinazione primario, può non essere raggiunta. Tali pazienti possono richiedere ulteriori dosi di vaccino; ciò nonostante i pazienti immunocompromessi possono dimostrare una risposta inadeguata.

Come per tutti i vaccini iniettabili, in caso di rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino, devono essere sempre immediatamente disponibili trattamento e assistenza medica adeguati.
L'inoculazione intradermica o la somministrazione intramuscolare nel gluteo devono essere evitate in quanto possono portare ad una risposta non ottimale al vaccino.
Comunque, eccezionalmente, TWINRIX Pediatrico può essere somministrato per via sottocutanea nei soggetti affetti da trombocitopenia o da alterazioni della coagulazione, poiché in tali soggetti può manifestarsi emorragia a seguito della somministrazione intramuscolare (vedi 4.2).

TWINRIX PEDIATRICO NON DEVE MAI ESSERE SOMMINISTRATO PER VIA ENDOVENOSA.

4.5 Interazioni con altri medicinali e interazioni di qualsiasi altro genere

Non sono disponibili dati relativi alla concomitante somministrazione di TWINRIX Pediatrico con immunoglobuline specifiche per l'epatite A o per l'epatite B. Tuttavia quando i vaccini monovalenti anti-epatite A e anti-epatite B sono stati somministrati in concomitanza con immunoglobuline specifiche non è stata osservata alcuna influenza sulla sieroconversione, sebbene si possono riscontrare titoli anticorpali più bassi.
Vedi anche 4.4.
Dato che la concomitante somministrazione di TWINRIX Pediatrico con altri vaccini non è stata specificamente studiata, si consiglia di non somministrare il vaccino contemporaneamente ad altri vaccini.

4.6 Uso durante la gravidanza e l'allattamento

Gravidanza

L'effetto di TWINRIX Pediatrico sullo sviluppo fetale non è stato valutato.
Tuttavia, come per tutti i vaccini inattivati, non si prevedono rischi per il feto. TWINRIX Pediatrico deve essere usato in gravidanza solo in caso di evidente rischio di epatite A e di epatite B.

Allattamento

L'effetto sui bambini allattati da madri alle quali sia somministrato TWINRIX Pediatrico non è stato valutato in studi clinici. Pertanto TWINRIX Pediatrico deve essere somministrato con cautela nelle donne che allattano.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare e sull'uso di macchine

E' improbabile che il vaccino produca effetti sulla capacità di guidare e usare macchine.

4.8 Effetti indesiderati

Durante gli studi clinici le reazioni più comuni sono state osservate nel sito di iniezione (dolore, arrossamento e gonfiore).

A seguito dell'uso diffuso dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o epatite B in adulti e bambini, sono stati osservati, nei giorni o settimane successive alla vaccinazione, i seguenti effetti indesiderati. In molti casi però non è stata stabilita una relazione causale con il vaccino.

Sintomi di tipo influenzale (come febbre, brividi, mal di testa, mialgia, artralgia), affaticamento, vertigini.

Sono stati riportati con raramente: parestesia, nausea, vomito, diminuzione di appetito, diarrea, dolore addominale, test di funzionalità epatica alterati, eruzioni cutanee, prurito, orticaria.

Sono stati riportati con estrema rarità: reazioni allergiche assimilabili alla malattia da siero, vasculiti, sincope, ipotensione, linfoadenopatie, casi di disordini neurologici periferici e/o centrali, che possono includere anche sclerosi multipla, neurite ottica, mieliti, paralisi di Bell, polineuriti come la sindrome di Guillain-Barré (con paralisi ascendente), meningiti, encefaliti, encefalopatie, porpora trombocitopenica, eritema essudativo multiforme.

4.9 Sovradosaggio

Non sono noti casi di sovradosaggio.

5. PROPRIETA' FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Vaccini anti-epatite, codice ATC: JO7BC.

TWINRIX Pediatrico conferisce l'immunità contro le infezioni da HAV e da HBV stimolando la produzione di specifici anticorpi anti-HAV ed anti-HBs.
La protezione contro l'epatite A e l'epatite B si sviluppa in 2-4 settimane. Negli studi clinici, sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite A in circa l'89% dei soggetti un mese dopo la prima dose e nel 100% un mese dopo la terza dose (cioè 7 mesi dopo la prima vaccinazione). Sono stati osservati anticorpi umorali specifici contro l'epatite B nel 67% dei soggetti dopo la prima dose e nel 100% dopo la terza dose.
Sulla base dell'esperienza con i vaccini monovalenti, ci si attende che nella maggior parte dei vaccinati gli anticorpi persistano per almeno 4-5 anni, dopo il ciclo di vaccinazione primario. Per assicurare una protezione a lungo termine, é indicata una vaccinazione di richiamo con i vaccini monovalenti o con il vaccino combinato (vedi 4.2).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La valutazione delle proprietà farmacocinetiche non è richiesta per i vaccini.

5.3 Dati preclinici di Sicurezza

Non applicabili.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Alluminio idrossido, alluminio fosfato, aminoacidi per preparazioni iniettabili, formaldeide, neomicina solfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tracce di tampone tris e di tampone fosfato, acqua per preparazioni iniettabili.

6.2 Incompatibilità

TWINRIX Pediatrico non deve essere miscelato con altri vaccini nella stessa siringa.

6.3 Periodo di stabilità

La data di scadenza del vaccino è indicata sull'etichetta e sulla confezione.
Il periodo di validità del vaccino è di 24 mesi, quando conservato a temperatura compresa fra +2°C e +8°C.

6.4 Speciali precauzioni per la conservazione

TWINRIX Pediatrico deve essere conservato tra +2°C e +8°C.
Non congelare. Scartare il vaccino se è stato congelato.

6.5 Natura e contenuto della confezione

TWINRIX Pediatrico si presenta in un flacone di vetro. I flaconi sono di vetro neutro tipo I conformi ai requisiti della Farmacopea Europea.
Durante la conservazione si può osservare un leggero deposito bianco con un surnatante limpido incolore.
Un volta agitato, il vaccino è leggermente opaco.

6.6 Istruzioni per l'impiego/la manipolazione e per l'eliminazione del medicinale inutilizzato o degli scarti del suddetto medicinale (se necessario)

Il vaccino deve essere esaminato visivamente prima della somministrazione per qualsiasi particella estranea e/o variazione nell'aspetto fisico.
Prima di usare TWINRIX Pediatrico il vaccino deve essere ben agitato per ottenere una sospensione bianca, leggermente opaca. Scartare il vaccino se il contenuto appare diverso.

7. TITULAR DELL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89
B-1330 Rixensart (Belgio)
Telefono +32-(0)2-656 8111
Fax +32-(0)2-656 8000
Telex 63251 SB BIO B

8. NUMERO (I) DI ISCRIZIONE NEL REGISTRO COMUNITARIO DEI MEDICINALI

9. DATA DELLA DI PRIMA AUTORIZZAZIONE/DEL'RINNOVO DELL AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

ALLEGATO II

TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE(I) ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI DI FABBRICAZIONE E DELL'IMPORTAZIONE E CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

A. TITOLARE/I DELL'AUTORIZZAZIONE/DELLE AUTORIZZAZIONI DI FABBRICAZIONE

Produttore della sostanza attiva:
SmithKline Beecham Biologicals S.A., rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgio

Produttore responsabile del controllo dei lotti:
SmithKline Beecham Biologicals S.A., rue de l'Institut 89, B-1330 Rixensart, Belgio

Autorizzazione alla fabbricazione rilasciata il 22 gennaio 1996 dal Ministero della Sanità Pubblica e dell'Ambiente (Ministère de la santè publique et de l'environnement/Ministerie van Volksgezondheid en Leefmilieu Vesaliusgebouw/,Rijksadministratief centrum, 1010 Bruxelles, Belgio).

B CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZAZIONE

Prodotto medicinale soggetto a prescrizione medica non rinnovabile.

C. OBBLIGHI SPECIFICI

Controllo ufficiale dei lotti: in accordo con l'articolo 4 della Direttiva del Consiglio 89/342/EEC, il controllo ufficiale dei lotti sarà effettuato da un laboratorio di uno Stato, designato a tale scopo

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

A.-ETICHETTATURA

Etichetta interna TWINRIX Pediatrico - Siringa preriempita da 1 dose

TWINRIX PEDIATRICO
Vaccino inattivato contro epatite A (360 Unità ELISA) e vaccino da DNA ricombinante contro epatite B (10 µg)
1 dose = 0,5 ml
Sospensione per uso iniettabile; uso intramuscolare
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
SmithKline Beecham Biologicals S.A. - Rixensart - Belgio
LOTTO:
SCADENZA:

Etichetta esterna TWINRIX Pediatrico - Siringa preriempita da 1 dose

TWINRIX Pediatrico
Vaccino inattivato contro epatite A (360 Unità ELISA) e vaccino da DNA ricombinante contro epatite B (10 µg)
Sospensione per uso iniettabile; uso intramuscolare

1 dose (0,5 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	360 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	10 g
Alluminio come alluminio fosfato e alluminio idrossido	
2-fenossietanolo	
Aminoacidi per preparazioni iniettabili	
Formaldeide	
Neomicina solfato	
Polisorbato 20	
Sodio cloruro	
Tracce di tampone tris e tampone fosfato	
Acqua per preparazioni iniettabili	

A.I.C. n°: EU/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89 - B-1330 Rixensart, Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Medicinale soggetto a prescrizione medica

Lotto:
SCADENZA:

Etichetta esterna TWINRIX Pediatrico - 10 Siringhe preriempite da 1 dose

TWINRIX Pediatrico
Vaccino inattivato contro epatite A (360 Unità ELISA) e vaccino da DNA ricombinante contro epatite B (10 µg)
Sospensione per uso iniettabile; uso intramuscolare

10 Siringhe da 1 dose
1 dose (0,5 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	360 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	10 g

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Aminoacidi per preparazioni iniettabili
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e tampone fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n°: EU/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89 - B-1330 Rixensart, Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: + 2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Medicinale soggetto a prescrizione medica

Lotto:
SCADENZA:

Etichetta interna TWINRIX Pediatrico - Flacone monodose

TWINRIX PEDIATRICO
Vaccino inattivato contro epatite A (360 Unità ELISA) e vaccino da DNA ricombinante contro epatite B (10 µg)
1 dose = 0,5 ml
Sospensione per uso iniettabile; uso intramuscolare
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
SmithKline Beecham Biologicals S.A. - Rixensart - Belgio
LOTTO:
SCADENZA:

Etichetta esterna TWINRIX Pediatrico - Flacone monodose

TWINRIX Pediatrico
Vaccino inattivato contro epatite A (360 Unità ELISA) e vaccino da DNA ricombinante contro epatite B (10 µg)
Sospensione per uso iniettabile; uso intramuscolare

1 dose (0,5 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	360 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	10 µg

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Aminoacidi per preparazioni iniettabili
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e tampone fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n° EU/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89 - B-1330 Rixensart, Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: + 2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Medicinale soggetto a prescrizione medica

Lotto:
SCADENZA:

Etichetta esterna TWINRIX Pediatrico - 3 Flaconi da 1 dose

TWINRIX Pediatrico
Vaccino inattivato contro epatite A (360 Unità ELISA) e vaccino da DNA ricombinante contro epatite B (10 μg)
Sospensione per uso iniettabile; uso intramuscolare

3 Flaconi da 1 dose
1 dose (0,5 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC$_5$)	360 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	10 μg

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Amminoacidi per preparazioni iniettabili
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e tampone fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n°: EU/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89 - B-1330 Rixensart, Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: +2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Medicinale soggetto a prescrizione medica

Lotto:
SCADENZA:

Etichetta esterna TWINRIX Pediatrico - 10 Flaconi da 1 dose

TWINRIX Pediatrico
Vaccino inattivato contro epatite A (360 Unità ELISA) e vaccino da DNA ricombinante contro epatite B (10 µg)
Sospensione iniettabile; uso intramuscolare

10 Flaconi da 1 dose
1 dose (0,5 ml) contiene:

Antigene HAV (coltivato su cellule MRC_5)	360 Unità ELISA
HBsAg (prodotto in cellule di lievito)	10 µg

Alluminio come alluminio fosfato
e alluminio idrossido
2-fenossietanolo
Aminoacidi per iniezione
Formaldeide
Neomicina solfato
Polisorbato 20
Sodio cloruro
Tracce di tampone tris e tampone fosfato
Acqua per preparazioni iniettabili

A.I.C. n.° EU/1/xxxx/xx/9x
Titolare: SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut 89 - B-1330 Rixensart, Belgio
Tenere fuori dalla portata dei bambini
Conservazione: + 2°C/+8°C
Non congelare
Agitare prima dell'uso
Proteggere dalla luce
Medicinale soggetto a prescrizione medica

Lotto:
SCADENZA:

B.-FOGLIETTO ILLUSTRATIVO

Che cosa si dovrebbe conoscere su TWINRIX Pediatrico?

- Si prega di leggere attentamente questo foglio prima della somministrazione del vaccino.
- Conservare questo foglio fino a completamento del ciclo di vaccinazione. Potrebbe essere utile rileggerlo.
- Seguire attentamente il consiglio del medico o del personale sanitario. Per qualsiasi chiarimento rivolgersi al medico, al personale sanitario o al farmacista.
- Assicurarsi di aver concluso il ciclo completo di vaccinazione. In caso contrario, la protezione contro la malattia potrà non essere completa.
- Tenere sempre i vaccini fuori dalla portata dei bambini.
- Prima della somministrazione del vaccino, il medico deve essere informato di una gravidanza in atto o presunta.
- Come tutti i vaccini, TWINRIX Pediatrico può occasionalmente causare effetti indesiderati. (Per ulteriori informazioni al riguardo si veda oltre).
- Il vaccino deve essere somministrato da personale sanitario

Questo foglio non può esaurire tutte le informazioni sul vaccino. In caso di dubbio o incertezza, chiedere al medico, al personale sanitario o al farmacista.

Cos'è TWINRIX Pediatrico?

TWINRIX Pediatrico è un vaccino combinato contro l'epatite A e l'epatite B. Ogni dose contiene come principi attivi il virus inattivato dell'epatite A propagato in cellule MRC5 (360 Unità ELISA) e la proteina di superficie prodotta in cellule di lievito (HBsAg 10 μg) del virus dell'epatite B.

Il vaccino è disponibile in siringa preriempita da una dose (0,5 ml) per l'uso in bambini ed adolescenti di età compresi da 1 a 15 anni.

TWINRIX Pediatrico contiene come eccipienti: alluminio idrossido, alluminio fosfato, aminoacidi per preparazioni iniettabili, formaldeide, neomicina solfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tracce di tampone tris e di tampone fosfato, acqua per preparazioni iniettabili.

TWINRIX Pediatrico si presenta come una sospensione per iniezione intramuscolare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut, 89
B-1330 - Rixensart
Belgio

A cosa serve TWINRIX Pediatrico?

TWINRIX Pediatrico protegge contro l'epatite A e l'epatite B.
Il vaccino agisce aiutando l'organismo a produrre propri anticorpi che proteggono contro queste malattie.

Cosa si dovrebbe controllare prima di somministrare il vaccino?

Non si deve ricevere il vaccino se si pensa di aver precedentemente avuto una reazione allergica a TWINRIX Pediatrico o a qualsiasi altro vaccino contro l'epatite A o l'epatite B o a qualcuno dei suoi eccipienti.

La vaccinazione deve essere rimandata in caso di un'infezione con febbre elevata.

Avvertire il medico:

- in caso di problemi di salute.
- in caso di alterazioni della coagulazione.
- in caso di somministrazione di altri farmaci o di altre vaccinazioni recenti.
- in caso di gravidanza in atto o presunta.
- in caso di allattamento

Come sarà somministrato il vaccino?

Il medico o il personale sanitario inietterà la dose raccomandata di vaccino.

TWINRIX Pediatrico sarà iniettato nel muscolo della parte superiore del braccio, o nella parte superiore esterna della coscia nei bambini piccoli.

In caso di alterazioni della coagulazione, avvisare il medico o il personale sanitario prima della somministrazione di TWINRIX Pediatrico, poiché può essere necessario un diverso modo di somministrazione (per via sottocutanea).

Saranno somministrate tre dosi di vaccino. (La seconda dose sarà somministrata quattro settimane dopo la prima dose e la terza dose sei mesi dopo la prima dose). E' importante seguire le istruzioni del medico/personale sanitario riguardanti le visite successive per le ulteriori dosi.

E' opportuno informare il medico nel caso ci si fosse dimenticati di tornare alla data stabilita.

Quali sono i possibili effetti collaterali ?

Come per altri vaccini, si può avvertire dolore o fastidio nel sito di iniezione, o si può osservare arrossamento o gonfiore. Tuttavia, queste reazioni si risolvono entro pochi giorni.

I sintomi che sono stati riferiti a seguito dell'uso diffuso dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o contro l'epatite B sono i seguenti:

Sintomi di tipo influenzale (come febbre, brividi, mal di testa, mialgia, artralgia), affaticamento, vertigini.

Sono stati riportati raramente: parestesia, nausea, vomito, diminuzione di appetito, diarrea, dolore addominale, eruzioni cutanee, prurito, orticaria.

Sono stati riferiti con estrema rarità: sincope, sintomi a carico del sistema nervoso (difficoltà nel camminare, debolezza e affaticamento degli arti, dolore o offuscamento della vista, paralisi monolaterale dei muscoli facciali), ematomi, eruzioni cutanee.

Se tali sintomi compaiono o si aggravano, consultare il medico o il personale sanitario.

Come per tutti i vaccini iniettabili, può esistere un minimo rischio di grave reazione allergica. (Questa può essere riconosciuta da sintomi quali difficoltà a respirare o a deglutire, prurito alle mani e ai piedi, gonfiore agli occhi e al viso). Tali reazioni di solito si verificano prima di lasciare lo studio del medico, ma in ogni caso si raccomanda di richiedere immediato trattamento medico. Se si verificano altri sintomi nei giorni successivi alla vaccinazione, consultare tempestivamente il medico.

Come conservare TWINRIX Pediatrico?

La data di scadenza è indicata sull'etichetta e sulla confezione. Il vaccino non deve essere usato dopo tale data.

Conservare il vaccino in frigorifero tra +2°C e +8°C. Il vaccino non deve essere congelato.

Conservare tutti i vaccini fuori dalla portata dei bambini

Informazioni specifiche per chi somministra il vaccino

- Esaminare visivamente il vaccino prima della somministrazione, per rilevare eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico.
  Prima di usare TWINRIX Pediatrico, agitare la siringa preriempita onde ottenere una sospensione bianca leggermente opaca.
  Non usare se il contenuto appare diverso.
- TWINRIX Pediatrico deve essere somministrato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea in bambini ed adolescenti, o nella regione antero-laterale della coscia nella prima infanzia.
- In pazienti con trombocitopenia o alterazioni della coagulazione il vaccino può essere somministrato per via sottocutanea. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale.
- TWINRIX Pediatrico non deve mai essere somministrato per via endovenosa.
- Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico appropriato ed un'idonea assistenza medica devono essere sempre prontamente disponibili in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.
- Vaccini iniettabili diversi vanno somministrati in siti di iniezione diversi.
- Il vaccino non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es. lesioni da puntura di ago).

DATA DELL'ULTIMA REVISIONE DEL FOGLIETTO ILLUSTRATIVO:

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione che riguardi questo prodotto, si prega di contattare il rappresentante nazionale del titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Österreich :
SmithKline Beecham Pharma GesmbH
Hietzinger Hauptstraße 55a
A - 1130 Wien
Tel.: (0222) 87818-0 in Österreich
(0043 1) 87818-0 aus dem Ausland

Belgique/België/Luxembourg :
SmithKline Beecham Pharma S.A.
Rue du Tilleul, 13
1332 Genval
Tél.: (02)656.21.11

Danmark :
SmithKline Beecham
Pharmaceuticals
Lautruphøj 1-3
2750 Ballerup
Tel: 4486 8686

Suomi :
SmithKline Beecham
Pharmaceuticals
Vattuniemenranta 2
00210 HELSINKI
Puh.: 90-672 022

France :
SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques
6 esplanade Charles de Gaulle
92731 Nanterre Cedex
France
Tél. : 01.46.98.46.98 - Fax : 01.46.98.49.00
Information médicale : Tél : 01.46.98.48.48
Fax : 01.46.98.48.00

Deutschland :
SmithKline Beecham Pharma GmbH
80791 München
Tel.: (089) 36044-0
Fax: (089) 36044-123

Ελλάδα :
SmithKline Beecham C.I.S.A.
Amphithea Megaron
Agias Varvaras 4
17563 P. Phaliron - ATHENS
Tel.: 30-1/989 01 11
Fax: 30-1/988 05 02

Italia :
SmithKline Beecham SpA
Via Zambeletti
20021 Baranzate di Bollate (Mi) - Italia
Tel. 02 - 3806.1

Nederland :
SmithKline Beecham Farma B.V.
Jaagpad 1
Postbus 3120
2288 AB Rijswijk
Tel. 070 - 319 5353

Portugal :
Smith Kline & French Portuguesa
Produtos Farmacêuticos Lda
Av. das Forças Armadas, 125-12°,
1600 Lisboa
Telefone: 7903500

España :
SmithKline Beecham S.A.
Valle de la Fuenfria 3
28034 MADRID
Tf.: 3 34 50 00

Sverige :
SmithKline Beecham AB
Pharmaceuticals
Albygatan 109B
171 04 Solna
Tel.: 08-635 34 00

United Kingdom :
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1EY
Tel. : Welwyn Garden : (01707) 3251 111
Freefone : (0800) 61 64 82 (including 24 hour emergency service)

Ireland :
SmithKline Beecham (Ireland) Limited
Corrig Avenue
Dun Laoghaire
Co. Dublin
Tel.: 00 353 1284 5555
Fax : 00 353 1284 5562

Che cosa si dovrebbe conoscere su TWINRIX Pediatrico?

- Si prega di leggere attentamente questo foglio prima della somministrazione del vaccino.
- Conservare questo foglio fino a completamento del ciclo di vaccinazione. Potrebbe essere utile rileggerlo.
- Seguire attentamente il consiglio del medico o del personale sanitario. Per qualsiasi chiarimento rivolgersi al medico, al personale sanitario o al farmacista.
- Assicurarsi di aver concluso il ciclo completo di vaccinazione. In caso contrario, la protezione contro la malattia potrà non essere completa.
- Tenere sempre i vaccini fuori dalla portata dei bambini.
- Prima della somministrazione del vaccino, il medico deve essere informato di una gravidanza in atto o presunta.
- Come tutti i vaccini, TWINRIX Pediatrico può occasionalmente causare effetti indesiderati. (Per ulteriori informazioni al riguardo si veda oltre).
- Il vaccino deve essere somministrato da personale sanitario

Questo foglio non può esaurire tutte le informazioni sul vaccino. In caso di dubbio o incertezza, chiedere al medico, al personale sanitario o al farmacista.

Cos'è TWINRIX Pediatrico?

TWINRIX Pediatrico è un vaccino combinato contro l'epatite A e l'epatite B. Ogni dose contiene come principi attivi il virus inattivato dell'epatite A propagato in cellule MRC5 (360 Unità ELISA) e la proteina di superficie prodotta in cellule di lievito (HBsAg 10 μg) del virus dell'epatite B.

Il vaccino è disponibile in flacone di vetro da una dose (0,5 ml) per l'uso in bambini ed adolescenti di età compresi da 1 a 15 anni.

TWINRIX Pediatrico contiene come eccipienti: alluminio idrossido, alluminio fosfato, aminoacidi per preparazioni iniettabili, formaldeide, neomicina solfato, 2-fenossietanolo, polisorbato 20, sodio cloruro, tracce di tampone tris e di tampone fosfato, acqua per preparazioni iniettabili.

TWINRIX Pediatrico si presenta come una sospensione per iniezione intramuscolare.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:
SmithKline Beecham Biologicals S.A.
Rue de l'Institut, 89
B-1330 - Rixensart
Belgio

A cosa serve TWINRIX Pediatrico?

TWINRIX Pediatrico protegge contro l'epatite A e l'epatite B.
Il vaccino agisce aiutando l'organismo a produrre propri anticorpi che proteggono contro queste malattie.

Cosa si dovrebbe controllare prima di somministrare il vaccino?

Non si deve ricevere il vaccino se si pensa di aver precedentemente avuto una reazione allergica a TWINRIX Pediatrico o a qualsiasi altro vaccino contro l'epatite A o l'epatite B o a qualcuno dei suoi eccipienti.

La vaccinazione deve essere rimandata in caso di un'infezione con febbre elevata.

Avvertire il medico:
- in caso di problemi di salute.
- in caso di alterazioni della coagulazione.
- in caso di somministrazione di altri farmaci o di altre vaccinazioni recenti.
- in caso di gravidanza in atto o presunta.
- in caso di allattamento

Come sarà somministrato il vaccino?

Il medico o il personale sanitario inietterà la dose raccomandata di vaccino.

TWINRIX Pediatrico sarà iniettato nel muscolo della parte superiore del braccio, o nella parte superiore esterna della coscia nei bambini piccoli.

In caso di alterazioni della coagulazione, avvisare il medico o il personale sanitario prima della somministrazione di TWINRIX Pediatrico, poiché può essere necessario un diverso modo di somministrazione (per via sottocutanea).

Saranno somministrate tre dosi di vaccino. (La seconda dose sarà somministrata quattro settimane dopo la prima dose e la terza dose sei mesi dopo la prima dose). E' importante seguire le istruzioni del medico/personale sanitario riguardanti le visite successive per le ulteriori dosi.

E' opportuno informare il medico nel caso ci si fosse dimenticati di tornare alla data stabilita.

Quali sono i possibili effetti collaterali ?

Come per altri vaccini, si può avvertire dolore o fastidio nel sito di iniezione, o si può osservare arrossamento o gonfiore. Tuttavia, queste reazioni si risolvono entro pochi giorni.

I sintomi che sono stati riferiti a seguito dell'uso diffuso dei vaccini monovalenti contro l'epatite A e/o contro l'epatite B sono i seguenti:

Sintomi di tipo influenzale (come febbre, brividi, mal di testa, mialgia, artralgia), affaticamento, vertigini.

Sono stati riportati raramente: parestesia, nausea, vomito, diminuzione di appetito, diarrea, dolore addominale, eruzioni cutanee, prurito, orticaria.

Sono stati riferiti con estrema rarità: sincope, sintomi a carico del sistema nervoso (difficoltà nel camminare, debolezza e affaticamento degli arti, dolore o offuscamento della vista, paralisi monolaterale dei muscoli facciali), ematomi, eruzioni cutanee.

Se tali sintomi compaiono o si aggravano, consultare il medico o il personale sanitario.

Come per tutti i vaccini iniettabili, può esistere un minimo rischio di grave reazione allergica. (Questa può essere riconosciuta da sintomi quali difficoltà a respirare o a deglutire, prurito alle mani e ai piedi, gonfiore agli occhi e al viso). Tali reazioni di solito si verificano prima di lasciare lo studio del medico, ma in ogni caso si raccomanda di richiedere immediato trattamento medico.

Se si verificano altri sintomi nei giorni successivi alla vaccinazione, consultare tempestivamente il medico.

Come conservare TWINRIX Pediatrico?

La data di scadenza è indicata sull'etichetta e sulla confezione. Il vaccino non deve essere usato dopo tale data.

Conservare il vaccino in frigorifero tra +2°C e +8°C. Il vaccino non deve essere congelato.

Conservare tutti i vaccini fuori dalla portata dei bambini

Informazioni specifiche per chi somministra il vaccino

- Esaminare visivamente il vaccino prima della somministrazione, per rilevare eventuali particelle estranee e/o variazione dell'aspetto fisico.
  Prima di usare TWINRIX Pediatrico, agitare il flacone onde ottenere una sospensione bianca leggermente opaca.
  Non usare se il contenuto appare diverso.
- TWINRIX Pediatrico deve essere somministrato per iniezione intramuscolare, preferibilmente nella regione deltoidea in bambini ed adolescenti, o nella regione antero-laterale della coscia nella prima infanzia.
- In pazienti con trombocitopenia o alterazioni della coagulazione il vaccino puo essere somministrato per via sottocutanea. Comunque, questa via di somministrazione può dare una risposta immunitaria al vaccino inferiore a quella ottimale.
- TWINRIX Pediatrico non deve mai essere somministrato per via endovenosa.
- Come per tutti i vaccini iniettabili, un trattamento medico appropriato ed un'idonea assistenza medica devono essere sempre prontamente disponibili in caso di una rara reazione anafilattica conseguente alla somministrazione del vaccino.
- Vaccini iniettabili diversi vanno somministrati in siti di iniezione diversi.
- Il vaccino non è consigliato per la profilassi post-esposizione (es. lesioni da puntura di ago).

DATA DI APPROVAZIONE DEL FOGLIO ILLUSTRATIVO:

ALTRE INFORMAZIONI

Per qualsiasi informazione che riguardi questo prodotto, si prega di contattare il rappresentante nazionale del titolare della Autorizzazione all'Immissione in Commercio.

Austria :
SmithKline Beecham Pharma GesmbH
Hietzinger Hauptstraße 55a
A - 1130 Wien
Tel.: (0222) 87818-0 in Österreich
(0043-1) 87818-0 aus dem Ausland

Belgio / Luxembourg :
SmithKline Beecham Pharma S.A.
Rue du Tilleul, 13
1332 Genval
Tél.: (02)656.21.11

Danimarca :
SmithKline Beecham
Pharmaceuticals
Lautruphøj 1-3
2750 Ballerup
Tel.: 4486 8686

Finlandia :
SmithKline Beecham
Pharmaceuticals
Vattuniemenranta 2
00210 HELSINKI
Puh.: 90-672 022

Francia :
SmithKline Beecham Laboratoires Pharmaceutiques
6 esplanade Charles de Gaulle
92731 Nanterre Cedex
France
Tél. : 01.46.98.46.98 - Fax : 01.46.98.49.00
Information médicale : Tél : 01.46.98.48.48
Fax : 01.46.98.48.00

Germania :
SmithKline Beecham Pharma GmbH
80791 München
Tel.: (089) 36044-0
Fax: (089) 36044-123

Grecia :
SmithKline Beecham C.I.S.A.
Amphithea Megaron
Agias Varvaras 4
17563 P. Phaliron - ATHENS
Tel : 30-1/989 01 11
Fax : 30-1/988 05 02

Italia :
SmithKline Beecham SpA
Via Zambeletti
20021 Baranzate di Bollate (Mi) - Italia
Tel. 02 - 3806.1

Paesi Bassi :
SmithKline Beecham Farma B.V.
Jaagpad 1
Postbus 3120
2288 AB Rijswijk
Tel. 070 - 319 5353

Portogallo :
Smith Kline & French Portuguesa
Produtos Farmaceuticos Lda
Av. das Forças Armadas, 125-12°,
1600 Lisboa
Telefone: 7903500

Spagna :
SmithKline Beecham S.A.
Valle de la Fuenfria 3
28034 MADRID
Tf.: 3 34 50 00

Svezia :
SmithKline Beecham AB
Pharmaceuticals
Albygatan 109B
171 04 Solna
Tel.: 08-635 34 00

Regno Unito :
SmithKline Beecham Pharmaceuticals
Welwyn Garden City
Hertfordshire AL7 1EY
Tel. : Welwyn Garden : (01707) 3251 111
Freefone : (0800) 61 64 82 (including 24 hour emergency service)

Irlanda :
SmithKline Beecham (Ireland) Limited
Corrig Avenue
Dun Laoghaire
Co. Dublin
Tel : 00 353 1284 5555
Fax : 00 353 1284 5562

98A3147

DOMENICO CORTESANI, *direttore*

FRANCESCO NOCITA, *redattore*
ALFONSO ANDRIANI, *vice redattore*

(1651392) Roma - Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - S.

ISTITUTO POLIGRAFICO E ZECCA DELLO STATO

LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE

Segue: **LIBRERIE CONCESSIONARIE PRESSO LE QUALI È IN VENDITA LA GAZZETTA UFFICIALE**

MARCHE

◇ **ANCONA**
LIBRERIA FOGOLA
Piazza Cavour, 4-5-6

◇ **ASCOLI PICENO**
LIBRERIA PROSPERI
Largo Crivelli, 8

◇ **MACERATA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA
Via Don Minzoni, 6

◇ **PESARO**
LIBRERIA PROFESSIONALE MARCHIGIANA
Via Mameli, 34

◇ **S. BENEDETTO DEL TRONTO**
LA BIBLIOFILA
Via Ugo Bassi, 38

MOLISE

◇ **CAMPOBASSO**
LIBRERIA GIURIDICA DI.E.M.
Via Capriglione, 42-44
CENTRO LIBRARIO MOLISANO
Viale Manzoni, 81-83

PIEMONTE

◇ **ALBA**
CASA EDITRICE I.C.A.P.
Via Vittorio Emanuele, 19

◇ **ALESSANDRIA**
LIBRERIA INTERNAZIONALE BERTOLOTTI
Corso Roma, 122

◇ **BIELLA**
LIBRERIA GIOVANNACCI
Via Italia, 14

◇ **CUNEO**
CASA EDITRICE ICAP
Piazza dei Galimberti, 10

◇ **NOVARA**
EDIZIONI PIROLA E MODULISTICA
Via Costa, 32

◇ **TORINO**
CARTIERE MILIANI FABRIANO
Via Cavour, 17

◇ **VERBANIA**
LIBRERIA MARGAROLI
Corso Mameli, 55 - Intra

◇ **VERCELLI**
CARTOLIBRERIA COPPO
Via Galileo Ferraris, 70

PUGLIA

◇ **ALTAMURA**
LIBRERIA JOLLY CART
Corso V. Emanuele, 16

◇ **BARI**
CARTOLIBRERIA QUINTILIANO
Via Arcidiacono Giovanni, 9
LIBRERIA PALOMAR
Via P. Amedeo, 176/B
LIBRERIA LATERZA GIUSEPPE & FIGLI
Via Sparano, 134
LIBRERIA FRATELLI LATERZA
Via Crisanzio, 16

◇ **BRINDISI**
LIBRERIA PIAZZO
Corso Garibaldi, 38/A

◇ **CERIGNOLA**
LIBRERIA VASCIAVEO
Via Gubbio, 14

◇ **FOGGIA**
LIBRERIA PATIERNO
Via Dante, 21

◇ **LECCE**
LIBRERIA LECCE SPAZIO VIVO
Via Palmieri, 30

◇ **MANFREDONIA**
LIBRERIA IL PAPIRO
Corso Manfredi, 126

◇ **MOLFETTA**
LIBRERIA IL GHIGNO
Via Campanella, 24

◇ **TARANTO**
LIBRERIA FUMAROLA
Corso Italia, 229

SARDEGNA

◇ **CAGLIARI**
LIBRERIA F.LLI DESSÌ
Corso V. Emanuele, 30-32

◇ **ORISTANO**
LIBRERIA CANU
Corso Umberto I, 19

◇ **SASSARI**
LIBRERIA MESSAGGERIE SARDE
Piazza Castello, 11
LIBRERIA AKA
Via Roma, 42

SICILIA

◇ **ACIREALE**
LIBRERIA S.G.C. ESSEGICI S.a.s.
Via Caronda, 8-10
CARTOLIBRERIA BONANNO
Via Vittorio Emanuele, 194

◇ **AGRIGENTO**
TUTTO SHOPPING
Via Panoramica dei Templi, 17

◇ **CALTANISSETTA**
LIBRERIA SCIASCIA
Corso Umberto I, 111

◇ **CASTELVETRANO**
CARTOLIBRERIA MAROTTA & CALIA
Via Q. Sella, 106-108

◇ **CATANIA**
LIBRERIA LA PAGLIA
Via Etnea, 393
LIBRERIA ESSEGICI
Via F. Riso, 56
LIBRERIA RIOLO FRANCESCA
Via Vittorio Emanuele, 137

◇ **GIARRE**
LIBRERIA LA SENORITA
Corso Italia, 132-134

◇ **MESSINA**
LIBRERIA PIROLA MESSINA
Corso Cavour, 55

◇ **PALERMO**
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Via Ruggero Settimo, 37
LIBRERIA FORENSE
Via Maqueda, 185
LIBRERIA S.F. FLACCOVIO
Piazza V. E. Orlando, 15-19
LIBRERIA MERCURIO LI.CA.M.
Piazza S. G. Bosco, 3
LIBRERIA DARIO FLACCOVIO
Viale Ausonia, 70
LIBRERIA CICALA INGUAGGIATO
Via Villaermosa, 28
LIBRERIA SCHOOL SERVICE
Via Galletti, 225

◇ **S. GIOVANNI LA PUNTA**
LIBRERIA DI LORENZO
Via Roma, 259

◇ **SIRACUSA**
LA LIBRERIA DI VALVO E SPADA
Piazza Euripide, 22

◇ **TRAPANI**
LIBRERIA LO BUE
Via Cascio Cortese, 8
LIBRERIA GIURIDICA DI SAFINA
Corso Italia, 81

TOSCANA

◇ **AREZZO**
LIBRERIA PELLEGRINI
Via Cavour, 42

◇ **FIRENZE**
LIBRERIA PIROLA «già Etruria»
Via Cavour, 46/R
LIBRERIA MARZOCCO
Via de' Martelli, 22/R
LIBRERIA ALFANI
Via Alfani, 84-86/R

◇ **GROSSETO**
NUOVA LIBRERIA
Via Mille, 6/A

◇ **LIVORNO**
LIBRERIA AMEDEO NUOVA
Corso Amedeo, 23-27
LIBRERIA IL PENTAFOGLIO
Via Fiorenza, 4/B

◇ **LUCCA**
LIBRERIA BARONI ADRI
Via S. Paolino, 45-47
LIBRERIA SESTANTE
Via Montanara, 37

◇ **MASSA**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Europa, 19

◇ **PISA**
LIBRERIA VALLERINI
Via dei Mille, 13

◇ **PISTOIA**
LIBRERIA UNIVERSITARIA TURELLI
Via Macallè, 37

◇ **PRATO**
LIBRERIA GORI
Via Ricasoli, 25

◇ **SIENA**
LIBRERIA TICCI
Via delle Terme, 5-7

◇ **VIAREGGIO**
LIBRERIA IL MAGGIOLINO
Via Puccini, 38

TRENTINO-ALTO ADIGE

◇ **TRENTO**
LIBRERIA DISERTORI
Via Diaz, 11

UMBRIA

◇ **FOLIGNO**
LIBRERIA LUNA
Via Gramsci, 41

◇ **PERUGIA**
LIBRERIA SIMONELLI
Corso Vannucci, 82
LIBRERIA LA FONTANA
Via Sicilia, 53

◇ **TERNI**
LIBRERIA ALTEROCCA
Corso Tacito, 29

VENETO

◇ **BELLUNO**
LIBRERIA CAMPDEL
Piazza Martiri, 27/D

◇ **CONEGLIANO**
LIBRERIA CANOVA
Via Cavour, 6/B

◇ **PADOVA**
LIBRERIA DIEGO VALERI
Via Roma, 114
IL LIBRACCIO
Via Portello, 42

◇ **ROVIGO**
CARTOLIBRERIA PAVANELLO
Piazza V. Emanuele, 2

◇ **TREVISO**
CARTOLIBRERIA CANOVA
Via Calmaggiore, 31

◇ **VENEZIA**
CENTRO DIFFUSIONE PRODOTTI
EDITORIALI I.P.Z.S.
S. Marco 1893/B - Campo S. Fantin

◇ **VERONA**
LIBRERIA L.E.G.I.S.
Via Adigetto, 43
LIBRERIA GROSSO GHELFI BARBATO
Via G. Carducci, 44
LIBRERIA GIURIDICA EDITRICE
Via Costa, 5

◇ **VICENZA**
LIBRERIA GALLA 1880
Corso Palladio, 11

MODALITÀ PER LA VENDITA

La «Gazzetta Ufficiale» e tutte le altre pubblicazioni ufficiali sono in vendita al pubblico:

- **presso le Agenzie dell'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato in ROMA: piazza G. Verdi, 10 e via Cavour, 102;**
- **presso le Librerie concessionarie indicate nelle pagine precedenti.**

Le richieste per corrispondenza devono essere inviate all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Direzione Marketing e Commerciale - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 Roma, versando l'importo, maggiorato delle spese di spedizione, a mezzo del c/c postale n. 387001. Le inserzioni, come da norme riportate nella testata della parte seconda, si ricevono con pagamento anticipato, presso le agenzie in Roma e presso le librerie concessionarie.

PREZZI E CONDIZIONI DI ABBONAMENTO - 1998

Gli abbonamenti annuali hanno decorrenza dal 1° gennaio e termine al 31 dicembre 1998
I semestrali dal 1° gennaio al 30 giugno 1998 e dal 1° luglio al 31 dicembre 1998

PARTE PRIMA - SERIE GENERALE E SERIE SPECIALI
Ogni tipo di abbonamento comprende gli indici mensili

Tipo A - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari:
- annuale ..... L. 484.000
- semestrale ..... L. 275.000

Tipo A1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi:
- annuale ..... L. 396.000
- semestrale ..... L. 220.000

Tipo A2 - Abbonamento ai supplementi ordinari contenenti i provvedimenti non legislativi:
- annuale ..... L. 110.000
- semestrale ..... L. 66.000

Tipo B - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti dei giudizi davanti alla Corte costituzionale:
- annuale ..... L. 102.000
- semestrale ..... L. 66.500

Tipo C - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata agli atti delle Comunità europee:
- annuale ..... L. 260.000
- semestrale ..... L. 143.000

Tipo D - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata alle leggi ed ai regolamenti regionali:
- annuale ..... L. 101.000
- semestrale ..... L. 65.000

Tipo E - Abbonamento ai fascicoli della serie speciale destinata ai concorsi indetti dallo Stato e dalle altre pubbliche amministrazioni:
- annuale ..... L. 254.000
- semestrale ..... L. 138.000

Tipo F - *Completo.* Abbonamento ai fascicoli della serie generale, inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e non legislativi ed ai fascicoli delle quattro serie speciali (ex tipo F):
- annuale ..... L. 1.045.000
- semestrale ..... L. 565.000

Tipo F1 - Abbonamento ai fascicoli della serie generale inclusi i supplementi ordinari contenenti i provvedimenti legislativi e ai fascicoli delle quattro serie speciali (escluso il tipo A2):
- annuale ..... L. 935.000
- semestrale ..... L. 495.000

Integrando con la somma di L. 125.000 *il versamento relativo al tipo di abbonamento della* Gazzetta Ufficiale - *parte prima - prescelto, si riceverà anche l'Indice repertorio annuale cronologico per materie 1998.*

Prezzo di vendita di un fascicolo della *serie generale*	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo delle *serie speciali I, II e III*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Prezzo di vendita di un fascicolo della *IV serie speciale «Concorsi ed esami»*	L.	2.800
Prezzo di vendita di un fascicolo *indici mensili*, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi ordinari per la vendita a fascicoli separati, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500
Supplementi straordinari per la vendita a fascicoli, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Bollettino delle estrazioni»

Abbonamento annuale	L.	154.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.500

Supplemento straordinario «Conto riassuntivo del Tesoro»

Abbonamento annuale	L.	100.000
Prezzo di vendita di un fascicolo	L.	8.000

Gazzetta Ufficiale su MICROFICHES - 1998
(Serie generale - Supplementi ordinari - Serie speciali)

Abbonamento annuo (52 spedizioni raccomandate settimanali)	L.	1.300.000
Vendita singola: ogni microfiches contiene fino a 96 pagine di Gazzetta Ufficiale	L.	1.500
Contributo spese per imballaggio e spedizione raccomandata (da 1 a 10 microfiches)	L.	4.000

N.B. — Per l'estero i suddetti prezzi sono aumentati del 30%.

PARTE SECONDA - INSERZIONI

Abbonamento annuale	L.	451.000
Abbonamento semestrale	L.	270.000
Prezzo di vendita di un fascicolo, ogni 16 pagine o frazione	L.	1.550

I prezzi di vendita, in abbonamento ed a fascicoli separati, per l'estero, *nonché quelli di vendita dei fascicoli delle* annate arretrate, *compresi i supplementi ordinari e straordinari, sono* raddoppiati.

L'importo degli abbonamenti deve essere versato sul c/c postale n. 387001 intestato all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato. L'invio dei fascicoli disguidati, che devono essere richiesti entro 30 giorni dalla data di pubblicazione, è subordinato alla trasmissione dei dati riportati sulla relativa fascetta di abbonamento.

Per informazioni o prenotazioni rivolgersi all'Istituto Poligrafico e Zecca dello Stato - Piazza G. Verdi, 10 - 00100 ROMA
abbonamenti ☎ (06) 85082149/85082221 - vendita pubblicazioni ☎ (06) 85082150/85082276 - inserzioni ☎ (06) 85082146/85082189